UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118 route de Narbonne — 31-TOULOUSE

ANNEE 1970 N° 202

A PROPOS D'UN CAS D'INSULINOME SECRETANT DE L'ENFANT

Etude clinique, biologique, artériographique et ultrastructurale

Revue de la littérature

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en décembre 1970

PAR

Jean-Pierre GABARROU

Ancien Externe des Hôpitaux de Toulouse

Membres du Jury

MM. SOREL — *Président*
DALOUS
REGNIER — *Assesseurs*
ROCHICCIOLI

Imprimerie LECHA - 1, Rue du May - TOULOUSE
1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0048

A PROPOS D'UN CAS D'INSULINOME SECRETANT DE L'ENFANT

Étude clinique, biologique, artériographique et ultrastructurale

Revue de la littérature

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne - TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

UNIVERSITES MEDICALES

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE..... MM. **Lareng.**
1er VICE-PRESIDENT. . . . . **Mathis.**
DIRECTEUR DE L'UNIVERSITE DE SCIENCES MEDICALES. . . .. **Monnier.**
TOULOUSE-PURPAN
DIRECTEUR DE L'UNIVERSITE DE SCIENCES MEDICALES. . . .. **Enjalbert.**
TOULOUSE-RANGUEIL
DOYENS HONORAIRES ..... MM. **Lazorthes, Gorse, Calvet,**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. **Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bugnard, Vincent, Morel, Bouisset, Calmettes, Thomas, Lagrot, Dulucq.**

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM. **Dardenne.**
Clinique médicale Sud	**Gadrat.**
Clinique chirurgicale	**Ficat.**
Clinique chirurgicale A et gynécologique	**Poulhès.**
Clinique chirurgicale B et du cancer	**Grimoud.**
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	**Pasquié.**
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	**Rieunau.**
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	**Enjalbert**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	**Bazex.**
Clinique des maladies des voies urinaires	**Lhez.**
Clinique des maladies infectieuses	**Armengaud Max.**
Clinique médicale infantile et puériculture	**Sorel.**
Clinique médicale de la première enfance	**Bardier.**
Clinique de neuro-chirurgie ...	**Lazorthes.**
Clinique neurologique et psychiatrique	**Géraud.**
Clinique obstétricale	**Pontonnier.**
Clinique odonto-stomatologique	**Cadenat.**
Clinique ophtalmologique	**N...**
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	**Calvet.**
Clinique de pneumo-phtisiologie	**Delaude.**
Clinique rhumatologique	**Ruffié René.**
Accouchement et obstétricie sociale	**Monrozies.**
Anatomie	**Bastide.**
Anatomie pathologique	**Fabre Jacques.**
Anesthésie et réanimation.....	**Lareng.**
Bactériologie et virologie	Mme **Enjalbert.**
Biophysique médicale A	MM. **Auvergnat.**
Biophysique médicale B	**Bru.**
Chimie biologique	**Valdiguié Paul.**
Electro-radiologie	**Marquès.**
Embryologie générale	**Broussy Jean.**
Hématologie	**Ruffié Jacques.**
Histologie	**Bimes.**
Hydrologie thérapeutique et climatologie	**N...**
Cardiologie clinique et expérimentale.	**N...**
Hygiène et médecine sociale ..	**Monnier.**
Immunologie.	**Ducos.**
Médecine légale et médecine du travail	**Planques.**
Pathologie chirurgicale	**Dambrin.**
Pathologie générale et médecine expérimentale	**Sendrail.**
Pathologie médicale	**Ribaut.**
Physiologie	**Laporte Yves.**
Physiologie appliquée et pharmacologie	**Baïsset.**
Sémiologie et clinique médicale	**Laporte Jacques.**
Thérapeutique	**Darnaud.**

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et embriologie.....	MM. **Guilhem.**
Anatomie pathologique	**Bouissou**
Biochimie médicale	**Douste-Blazy.**
Histologie et embryologie	**Planel.**
Oto-rhino-laryngologie	**Claux.**
Pathologie médicale	**Boulard.**
Physiologie	**Montastruc.**
Physiologie	**Bessou.**
Physique médicale	**Commanay.**
Pneumo-phtisiologie	**Migueres.**

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	M. **Fabre Jean.**
Bactériologie, Parasitologie,	Mme **Lareng.**
Biochimie médicale	**Valdiguié Pierre.**
Chirurgie générale	**Gédéon.**
Chirurgie générale	**Sarrazin.**
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	**Eschapasse.**
Electro-radiologie	**Pons.**
Electro-radiologie	**Roulleau.**
Médecine générale et thérapeutique	**Boliinelli.**
Ophtalmologie	**Déodati.**
Pédiatrie	**Dalous.**
Neurochirurgie	**Espagno Jacques.**
Médecine générale et thérapeutique	**Suc.**
Pédiatrie	**Régnier.**
Médecine générale	**Ribet.**

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM. **Estrade.**
Médecine générale et thérapeutique	**Bès.**
Pathologie expérimentale	**Gleizes.**
Médecine générale.	**Arlet J.**
Dermatologie, Vénéréologie. . .	**Dupré.**
Thérapeutique.	**Denard.**
Physiologie.	**Géral J.-Pierre.**
Cardiologie.	**Bounhoure.**
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie.....	**Salvador M.**
Radiologie.	**Combes P.**
Pneumo-phtisiologie.	**Albarède J.-L.**
Pédiatrie génétique médicale..	**Rochiccioli P.**
Chirurgie générale.	**Escat J.**
Chirurgie générale.	**Costagliola**
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive.	**Utheza Guy**
Urologie.	**Pontonnier F.**
Histologie, Embryologie. Cytogénétique.	**Soleilhavoup**
Biophysique.	**Guiraud R.**
Physiologie.	**Pagès Bernard**
Parasitologie.	**Larrouy**
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang.	**Bierme R.**
Anatomie et organogénèse....	**Juskiewenski S.**
Médecine interne.	**Fédou Robert.**
Chirurgie générale	**Rascol.**

AGREGES

Médecine générale	MM. **Calazel.**
Médecine générale	**Le Tallec.**
Médecine générale	**Gaubert.**
Médecine légale	**Grèzes-Rueff.**
Neurologie et psychiatrie	**Gayral.**
Ophtalmologie	**Bec.**

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM. **Souquet.**
Pathologie chirurgicale	**Dieulafé.**
Obstétrique	**Espagno Guy.**

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie.	M. **Laboucarie.**

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire général de l'Université. **M. Prineau J.-P.**

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118 route de Narbonne — 31-TOULOUSE

ANNEE 1970 N° 202

A PROPOS D'UN CAS D'INSULINOME SECRETANT DE L'ENFANT

Etude clinique, biologique, artériographique et ultrastructurale

Revue de la littérature

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en décembre 1970

PAR

Jean-Pierre GABARROU

Ancien Externe des Hôpitaux de Toulouse

Membres du Jury

MM. SOREL — *Président*
DALOUS
REGNIER — *Assesseurs*
ROCHICCIOLI

Imprimerie LECHA - 1, Rue du May - TOULOUSE
1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE
LE DOCTEUR R. GRIMAL

A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture,
Officier de la Légion d'honneur.

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse et de la bienveillance que vous nous avez toujours témoignée.

Nous vous exprimons, ici, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS

Maître de Conférences. Agrégé de Pédiatrie.

Nous vous remercions pour la grande bienveillance avec laquelle vous avez bien voulu nous dispenser votre enseignement.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude, de notre déférence.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CL. RÉGNIER

Maître de Conférences. Agrégé de Pédiatrie.

Vous nous avez prodigué votre enseignement quotidien, clair, concis avec bonté et bienveillance.

Nous vous prions de croire à notre grande admiration et à notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ROCHICCIOLI

Maître de Conférences. Agrégé de Pédiatrie.

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse.

Vous avez bien voulu nous guider de votre haute compétence et de votre aimable sollicitude tout au long de ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond attachement.

A MONSIEUR DELSOL

Interne des Hôpitaux.

Nous vous remercions pour l'aide que vous nous avez si gentiment prodiguée.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.

HISTORIQUE.

OBSERVATION.

REVUE DE LA LITTÉRATURE.

Clinique.

I. Etiologie.

II. Symptomatologie clinique.

Biologique.

A. Exploration de la glycémie.

B. Exploration de l'insulinémie.

Examens paracliniques a visées topographiques.

Anatomie pathologique.

I. Caractères macroscopiques des adénomes.

II. Caractères microscopiques des adénomes.

Diagnostic.

I. Diagnostic positif.

II. Diagnostic différentiel.

A. Les autres hypoglycémies organiques.

B. Les hypoglycémies fonctionnelles.

Traitement.

I. Méthodes thérapeutiques.

II. Indications.

III. Résultats.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Les hypoglycémies par adénomes langerhansiens sécrétants (Insulinomes) ne constituent pas une étiologie très fréquente des hypoglycémies de l'enfant (49 cas sont actuellement rapportés dans la littérature mondiale).

Leur intérêt n'en est pas moins grand. L'insulinome sécrétant de l'enfant réalise le plus souvent un tableau d'hypoglycémie grave, susceptible de laisser des séquelles cérébrales importantes et même parfois d'entraîner la mort de l'enfant.

A cette gravité, s'oppose un traitement chirurgical radical. Le seul traitement actuel des adénomes langerhansiens sécrétants est l'extirpation chirurgicale de cette tumeur. On conçoit aisément que ce traitement doit être fait le plus tôt possible, ce qui suppose un diagnostic précoce.

A l'occasion d'un cas d'adénome chez une fille hospitalisée dans le Service de Clinique Médicale Infantile du Professeur Sorel, *nous avons colligé les cas dans la littérature mondiale.*

Connaissant les dangers évolutifs de cette affection et l'incidence thérapeutique qu'elle représente, nous avons, à la lumière de ces observations, essayé de brosser un tableau typique de la maladie.

Il s'est avéré très vite que le tableau clinique en lui-même manque de spécificité chez l'enfant. La triade de Whipple perd ici toute sa valeur puisque souvent retrouvée dans les autres causes d'hypoglycémies. Seules certaines circonstances cliniques peuvent permettre de faire penser à une telle étiologie dans le cadre d'une hypoglycémie de l'enfant.

Dans un second temps, nous avons fait l'inventaire des examens biologiques à notre disposition pour affirmer l'hyperinsulinisme organique. Ils sont nombreux et d'inégales valeurs. Le dosage de l'insulinémie, et le test au tolbutamide couplé avec ce dosage, constituent cependant un réel progrès ces dernières années.

Au terme de ces examens biologiques, nous pensons pouvoir affirmer dans la plupart des cas l'existence d'un hyperinsulinisme organique. Il nous faut découvrir la tumeur responsable. Là aussi, beaucoup d'examens sont à notre disposition, mais seule actuellement l'artériographie nous permet de localiser l'adénome.

Enfin, dans un dernier temps, l'étude histologique de ces tumeurs nous a permis de voir la difficulté qui existe pour différencier une tumeur maligne d'une tumeur bénigne. Seule la présence de métastases constitue un critère formel de malignité de ces tumeurs.

HISTORIQUE

L'histoire des tumeurs pancréatiques hypoglycémiantes de l'enfant est récente, remontant à moins de 40 ans, puisque c'est en 1933 que Wolf-Hare et Riggs rapportèrent le premier cas.

— L'histologie pancréatique endocrine est cependant connue depuis plus d'un siècle.

En effet, si déjà en 1682 Johann Conrad Brunner suggère que le pancréas joue un rôle dans l'utilisation des glucides, et si en 1788 Cawley suspecte le « pancréas malade » d'être responsable du diabète, c'est à l'allemand Langerhans que revient la découverte fondamentale en 1869 dans la description des « amas cellulaires » d'où dériveront les adénomes.

En 1882, Kuhne et Lea décrivent la richesse vasculaire de ces « amas cellulaires ».

Arnozan et Vaillard, en 1884, réalisent la ligature des canaux pancréatiques chez le lapin, et constatent l'atrophie du pancréas exocrine alors que les îlots sont intacts et qu'il n'existe pas de diabète. Lequel diabète était par contre obtenu en 1890 par Von Nehring et Mincowski après pancréatectomie totale chez le chien. Deux ans plus tard, Mincowski réussissait à prévenir le diabète grâce à la greffe du pancréas, prouvant ainsi que la sécrétion externe n'était pas en cause.

La deuxième découverte fondamentale était due à un français, Laguesse, qui, en 1893, attribuait aux îlots de Langerhans la fonction endocrine.

Au début du siècle, Sobolew et Herxheimer, étudiant des pancréas de diabétiques, décrivent les premiers aspects d'hypertrophie langerhansienne non tumorale.

C'est cependant aux travaux de Lane, en 1907, que l'on doit la description de deux catégories de cellules langerhansiennes A et B d'après la nature de leurs granulations et leur solubilité dans l'alcool.

Bensley, en 1911, isole une troisième catégorie cellulaire, la cellule claire, agranulaire ou cellule indifférenciée, à laquelle il donne la valeur d'une « cellule primordiale », pouvant donner à la fois A et B.

En 1931, Bloom en décrit une quatrième, la cellule C, qui n'existe en réalité que dans certaines espèces animales.

Les études histologiques se poursuivent avec les travaux de Sendrail en 1947 sur l'hyperinsulinisme et c'est en 1961 les travaux de Lacy et Benscone en ultramicroscopie qui permettent la meilleure analyse de la différenciation cellulaire et de la structure granulaire.

— L'histoire hormonale du pancréas voit son plein épanouissement avec la découverte de Banting et Best.

En effet, si déjà en 1915 Homans établissait la relation entre diabète et cellules B, Sharpey et Shafer en 1916 appellent « Insuline » l'agent produit par les cellules B et prévenant le diabète.

Cependant ce terme est mis en doute et 1920 est l'année des travaux de Gley qui ne croit pas à l'insuline.

Deux ans plus tard, en 1922, Banting et Best vont l'extraire du pancréas. Collip réussira à la purifier.

Dès lors, la reconnaissance de l'hypoglycémie est rapide puisque la même année Fletcher et Campbell décrivaient la symptomatologie hypoglycémique, confirmée l'année suivante par Leod et Noble à propos de l'injection d'insuline exogène.

Alors que Seale, Harris, en 1924, rattachaient au pancréas quatre observations d'hyperinsulinisme, ils songent alors à un trouble purement fonctionnel au niveau de la glande.

— L'histoire tumorale du pancréas remonte aux publications de Neve en 1891 et surtout de Nicholls qui fait figure de « découvreur », mais ces premiers adénomes ne sont pas sécrétants et sont découverts à l'autopsie.

Il faut attendre 1926 où Wilder présente la première observation d'adénome sécrétant, il s'agit d'une adulte de 40 ans, présentant un insulinome malin avec métastases.

Sept années seront passées pour que la première tumeur hypoglycémiante de l'enfant soit décrite, puisque c'est Wolf-Hare et Riggs qui le font en 1933, suivis rapidement par :

— Boone en 1934,

— Franck en 1935,

— Wangenstrein en 1937,

— Wilder en 1940,

— Druker en 1943,

— Marble en 1946,

— Simeck en 1951.

Enfin, en 1952, Van Beck en dénombre 12 survenus avant l'âge de 15 ans.

Nous citerons le cas de Galli en 1956.

En 1969, Boley-Line et Schiffmann colligent 17 cas dans la littérature à propos d'un cas personnel.

En avril 1961, Bernheim-Mallet Guy et Coll. publient à Lyon la première observation française et retrouvent 22 observations dans la littérature.

Cette même année, Hurez décrit le premier insulinome malin chez l'enfant.

En 1963, Watkins fait une revue de la littérature et en dénombre 26 cas.

— Sur le plan investigations biologiques et paracliniques, ces dernières vingt années ont été très intéressantes pour l'approche du diagnostic.

Nous citerons parmi les travaux les plus marquants, ceux de Conar et Frannkson en 1954 traitant de l'assimilation glucidique, ceux de Conn et Fasan (1959), Breidahl (1956) sur l'épreuve de jeûne glucidique, de Deduve (1957) sur le glucagon, de Yalow et Berson (1960), Samols et Marks (1963), Vague (1965), Tchobrousky (1965) sur les méthodes de dosage de l'insuline.

La radiologie, de son côté, a bénéficié des progrès de l'angiographie avec Olsson (1963), Paul (1965), Hepp (1965).

— Enfin, l'histoire thérapeutique de ces hypoglycémies tumorales remonte en 1926, où Grahan, Howlan et Campbell réussissent la première exérèse.

En 1936, Harnapp rapporte le premier cas d'adénome chez l'enfant opéré avec succès.

Le problème chirurgical est abordé dans de nombreuses publications, mais en 1940, Aird était le premier à insister sur les difficultés d'exploration complète du pancréas et la rigueur exigée du chirurgien à cet égard. Warren, en 1962, revenait sur ce problème.

Léger est en faveur de la pancréatectomie gauche comme méthode thérapeutique de choix lorsque l'exploration ne permet pas de retrouver une tumeur.

CONCLUSION :

Ainsi, depuis moins de 40 ans, date du premier cas d'adénome langerhansien chez l'enfant, de nombreux progrès ont été faits, tant du point de vue clinique, paraclinique et thérapeutique, afin d'établir un diagnostic précoce, précis, et de lui adapter une thérapeutique plus sûre.

OBSERVATIONS

OBSERVATIONS

L'enfant Maryse P..., née le 23 juin 1955, est transférée de l'hôpital de Tarbes dans le Service de Médecine Infantile du Professeur Sorel, le 6 novembre 1969, à l'âge de 14 ans et 4 mois, pour des *accidents hypoglycémiques*.

Le début de l'affection remonte au mois de septembre 1969, marqué par des manifestations neurologiques à type de somnolence ou d'agitations, de difficultés de réveil, survenant dans la seconde moitié de la nuit et le matin. Ces accidents se répètent régulièrement tous les matins et semblent augmenter d'intensité. La mère a remarqué leurs disparitions après ingestion forcée de jus de fruit ou de lait sucré.

Ces incidents motivent l'hospitalisation à Tarbes où le diagnostic d'hypoglycémie est porté, grâce à une glycémie à jeun qui oscille autour de 0,20 et 0,30 g/litre, un test à l'insuline et au tolbutamide dont nous ne possédons pas les résultats.

Maryse P... nous est donc adressée pour des investigations complémentaires.

A l'entrée dans le service, l'enfant est dans le coma. Ce coma est profond, avec abolition totale de la conscience, de la motricité et de la sensibilité. L'enfant est calme, l'examen neurologique montre l'absence de signe de localisation, les réflexes ostéotendineux sont présents et il existe un babinski bilatéral.

L'interrogatoire de la famille révèle que l'enfant a pris le train de bonne heure le matin, et n'a pas pu prendre le petit déjeuner. Cet élément, associé aux résultats des examens effectués à Tarbes, et au tableau clinique, nous fait pratiquer l'injection de 40 à 50 ml de sérum glucosé hypertonique après avoir effectué une glycémie qui est très basse : 0,25 g/litre. L'injection de sérum glucosé hypertonique entraîne d'ailleurs le réveil rapide de l'enfant.

L'étude des antécédents personnels ne retrouve rien d'anormal. La grossesse a été normale, tout au plus est noté une légère protéinurie. Le poids de naissance est de 3 kg après une durée de gestation de 9 mois. Le développement staturo-pondéral et psychomoteur est satisfaisant. La scolarité est normale pour l'âge puisque Maryse P... est

en 3e au Lycée. Il n'existe aucun antécédent pathologique particulier durant la première et deuxième enfance, mais il faut noter l'apparition d'une polyphagie avec obésité rapidement croissante ces derniers mois. Le père et la mère sont en bonne santé, il existe deux frères de 18 et 12 ans et une sœur de 27 ans, tous trois en bonne santé.

Au sortir du coma, l'examen clinique est rigoureusement normal. Du point de vue cardio-vasculaire, il n'existe pas d'anomalie, la tension est à 12-8, les pouls périphériques sont perçus. Les réflexes ostéotendineux sont un peu vifs, mais il n'existe pas de trouble de la motricité ni de la sensibilité. Par ailleurs, l'abdomen est souple, on ne note pas de points douloureux, pas d'hépatomégalie. Le développement pubertaire est normal pour l'âge.

Il existe une obésité certaine puisque le poids est de 58,880 kg pour une taille de 1,61 m, soit + 12,880 kg et + 5 cm. L'avance pondérale est de + une déviation standard pour la taille.

Des examens complémentaires sont demandés à son arrivée :

Ionogramme : Na : 141 mEq/l; Cl : 105 mEq/l; K : 4,1 mEq/l; *RA :* 49,8 Vol.; *Protéines :* 69 g/l; *Hématocrite :* 46 % — *Urée sanguine :* 0,20 g/l; *V.S. :* 4 mm et 15 mm

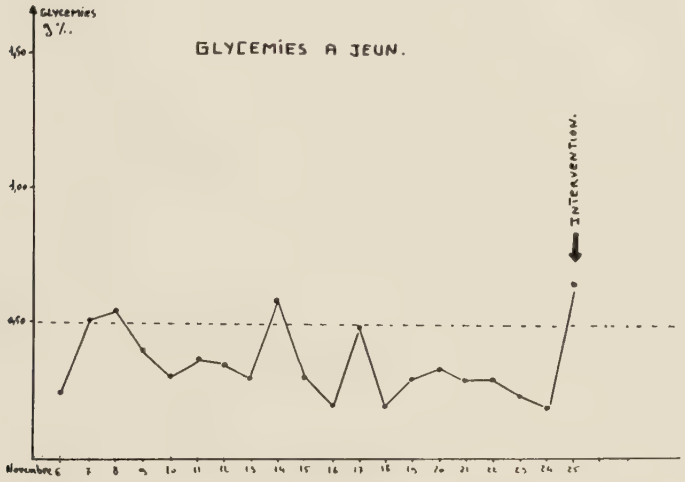
— *B.E.U.:* Urée: 13 g/l — Na: 91 mEq/l; K: 52 mEq/l — *Calcémie :* 94 mg/l — *Phosphorémie :* 49 mg/l — *Magnésémie :* 13 mg/l — *Electrophorèse des protides :* Protides totaux : 70 g/l; Alb. : 45 %; α_1 : 6 %; α_2 : 13 %; β : 20 %; γ : 16 %.

Formule et numération globulaire : G.R. : 4 850 000 — G.B. : 8 000 — Plaq. : 170 000 — V.G. : 0,88 — Hb : 85 % — P.N. : 78 — E : 2 — B : 0 — L : 12 — M : 8.

Examen des urines : pas de sucre ni d'acétone.

Les jours suivants, nous avons assisté dans le service à la survenue d'accidents hypoglycémiques plus ou moins graves, diplopie, lipothymie, somnolence, état subcomateux, convulsions. Ces incidents sont toujours survenus le matin à jeun, et ont nécessité la mise en place de perfusions

continues de sérum glucosé isotonique. Malgré ces perfusions, on a noté des incidents hypoglycémiques à jeun qui ont nécessité l'injection de sérum glucosé hypertonique. La glycémie faite au cours de ces incidents s'est toujours révélée nettement abaissée, inférieure à 0,50 g/litre



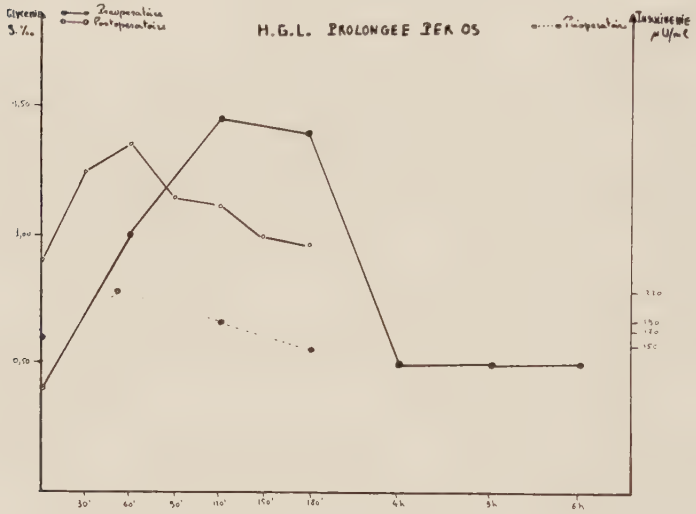
Ainsi, la survenue régulière de ces accidents le matin à jeun, leur régression après l'injection de sérum glucosé, les taux de glycémie à jeun inférieurs à 0,50 g/l, constituant *la triade de Whipple,* nous ont naturellement orienté vers *le diagnostic d'hypoglycémie organique.*

Une exploration de la glycorégulation a donc été réalisée.

1) Epreuve d'hyperglycémie per os.

L'épreuve a été effectuée après trois jours de régime à 500 g de glucides par jour. La malade est à jeun, on réalise une glycémie et une insulinémie témoins, puis il lui est donné 2,50 g/kg de glucose dans un verre d'eau. Les dosages

de la glycémie sont effectués au temps 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h et 6 h. Couplés avec des dosages de l'insuline plasmatique aux temps 1 h, 2 h et 3 h

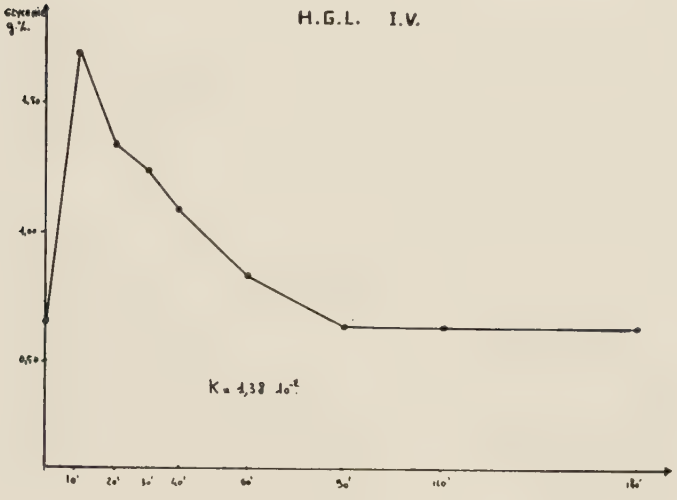


On note une flèche d'hyperglycémie atteinte tardivement à la deuxième heure à 1,45 g/l, puis une poche d'hypoglycémie persistant à 0,50 g/l de la quatrième à la sixième heure. Le dosage de l'insulinémie au cours de l'épreuve montre un taux de base élevé à 170 μU/ml avec un pic à 220 μU/ml, une heure après le début, puis une chute lente avec persistance de taux élevés à la troisième heure de 155 μU/ml.

2) Test d'hyperglycémie intraveineux.

Le test est réalisé trois jours après un régime riche en glucides identique au précédent. La malade est à jeun, quand on réalise la glycémie témoin. On effectue une injection intraveineuse en deux minutes de 0,33 g de glucose par kg de poids (solution à 50 %). On prélève ensuite du sang

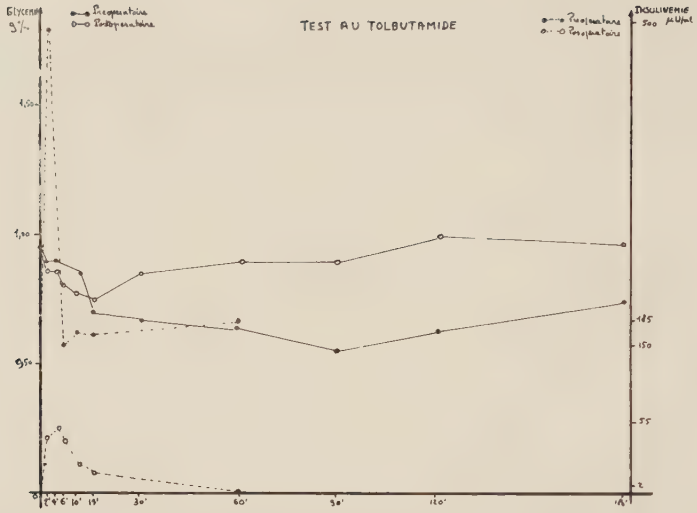
veineux pour les glycémies aux temps 10', 30', 60', 90', 120' et 180'



On note une flèche d'hyperglycémie de 1,70 g/l à la 10e minute, puis un retour de la glycémie à 0,65 g/l à la 90e minute, qui reste à ce taux jusqu'à la troisième heure. Le coefficient K d'assimilation du glucose est $1{,}38.10^{-2}$.

3) Test au Tolbutamide.

La malade est à jeun lorsqu'on réalise la glycémie et l'insulinémie témoin. On injecte ensuite par voie intraveineuse, 1 g de tolbutamide en solution. On effectue les prélèvements sanguins aux temps : 2', 5', 10', 15', 60' pour la glycémie et l'insulinémie et 90', 120', 180' pour la glycémie seulement

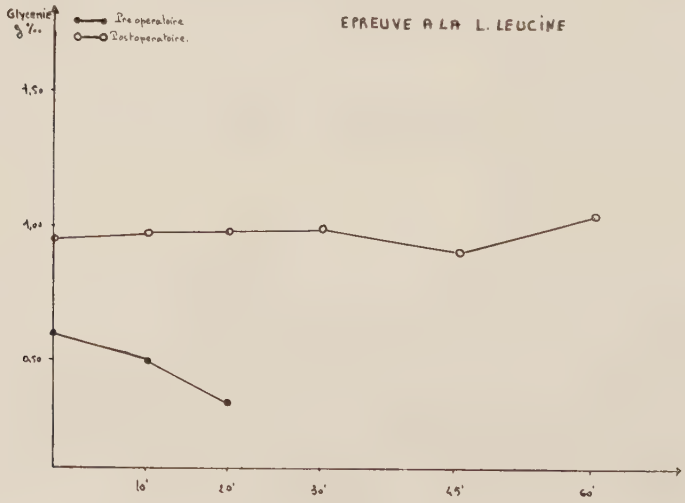


On constate la chute de la glycémie à 0,70 g/l au bout de 15', puis à 0,55 g/l à 90'. Elle remonte ensuite lentement à 0,75 g/l en 180'.

L'insulinémie de base est élevée : 185 µU/ml, son taux va s'élever de façon brutale en 2' à 500 µU/ml, puis retombe aussi brutalement à 150 µU/ml à 5' et se maintient à ce taux par la suite.

4) Epreuve a la L. leucine.

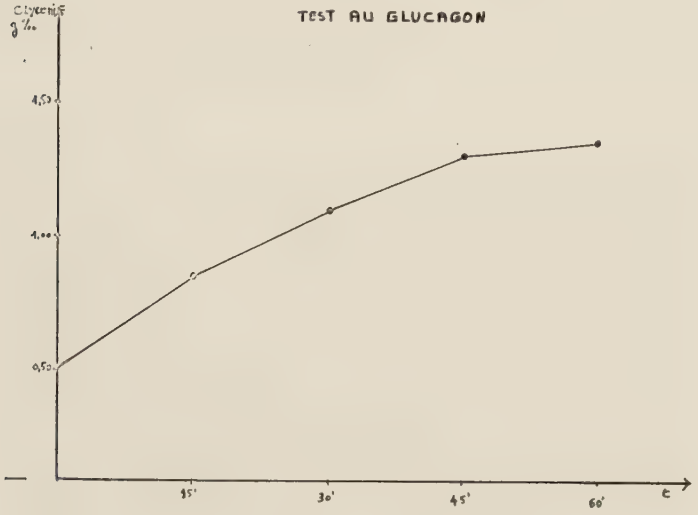
La malade est à jeun lorsqu'on réalise la glycémie témoin. 150 mg/kg de poids de L. leucine sont administrés *per os*. Les prélèvements sanguins pour les glycémies sont effectués aux temps 10', 20', 30', 45' et 60'



On note une chute rapide de la glycémie de 0,60 g/l à 0,35 g/l traduisant une leucino-sensibilité. L'épreuve a dû être arrêtée à la 20e minute du fait de l'apparition d'une crise convulsive.

5) Test au glucagon.

Une glycémie témoin est réalisée, la malade étant à jeun. 1 mg/m² de surface corporelle de glucagon est injecté par voie intramusculaire. Les prélèvements sanguins pour les glycémies sont effectués aux temps 15', 30', 45', 60', 90'



Au cours de l'épreuve, la glycémie s'élève progressivement de 0,50 g/l à 1,35 g/l à la 60e minute. Les dosages ultérieurs de la glycémie n'ont pas pu être effectués pour des raisons techniques.

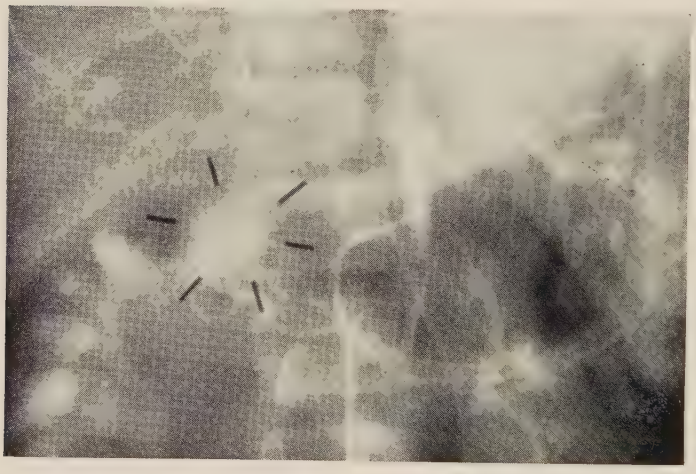
Le diagnostic d'hypoglycémie organique peut donc être affirmé sur la forte positivité des examens dynamiques et surtout sur l'élévation importante de l'insulinémie au cours du test au Tolbutamide. Nous n'avons pas réalisé de régime de jeûne du fait de la gravité des accidents neurologiques, ni de test à l'insuline qui avait déjà été effectué à Tarbes.

Le diagnostic d'hypoglycémie organique posé, nous avons essayé de localiser la tumeur hypoglycémiante.

Deux examens ont été demandés :

1) *Un transit gastro-duodénal* avec duodénographie hypotonique, qui n'a montré aucune anomalie radiovisible du cadre duodénal.

2) *Une artériographie bi-sélective* de l'artère mésentérique supérieure et du tronc cœliaque qui montre une image arrondie, régulière, vascularisée, de 1,5 cm de diamètre environ, située en regard du bord droit de la première lombaire. La recherche d'autres images d'adénomes même de petit volume dans tout le territoire du pancréas s'est révélée négative. Il est à noter la présence d'une hydronéphrose à droite, et l'absence d'image anormale au temps hépatographique.



Il ne nous a pas été possible de réaliser une stratigraphie axiale, ni une scintigraphie pancréatique.

L'adénome langerhansien étant confirmé, Maryse P... est transférée le 25 novembre 1969 dans le Service de Chirurgie Infantile du Professeur Pasquié pour intervention.

Intervention le 25 novembre 1969.

Professeur Pasquié, Docteur Juskiewenski, B. Petel, Reme, Bertrand.

Anesthésiste : M^lle^ Bacqué.

Incision médiane allant de la xyphoïde à quatre travers de doigts au-dessous de l'ombilic. Découverte immédiate par la palpation de la tumeur qui est située en arrière du premier duodénum dans la base du pédicule hépatique.

Libération de l'angle colique droit et après mobilisation du transverse, section de la partie droite du ligament gastro-colique. Mobilisation du duodéno-pancréas. La tumeur s'est développée aux dépends du tuber omental du pancréas. Reconnaissance des différents éléments du pédicule hépatique. Le cholédoque glisse en dehors de la masse tumorale. La bifurcation de l'hépatique commune en hépatique propre et gastro-duodénale se situe immédiatement en avant de la tumeur qui est fixée par de nombreux vaisseaux à cet axe artériel. La veine porte est refoulée en dedans et en arrière par la tumeur et ne sera en fait parfaitement dégagée qu'après l'exérèse de celle-ci. Dissection progressive au contact de l'adénome avec ligature des vaisseaux très nombreux qui l'entourent au merxilène.

On arrive ainsi à énucléer complètement l'adénome. L'exploration du pancréas ne permet pas de retrouver d'autres tumeurs. Mise en place d'un drain de Penrose au contact du lit tumoral. Ce drain ressort par une contre-incision épigastrique.

Solution de Loygue. Toilette péritonéale. Fermeture de l'aponévrose au plastofil n° 2. Plans sous-cutanés au catgutt 00. Points sur la peau au nylon n° 1.

En cours d'intervention, des dosages de la glycémie et de l'insulinémie ont été réalisés.

		glycémie	*insulinémie*
		g/l	μU/ml
Avant 8 h		0,66	
Avant A.G.		0,72	55
Abord de l'adénome :			
	9 h 35	1,64	
	10 h 30	1,66	150
	10 h 50	1,01	
Ablation adénome :			
	13 h 15	1,11	10
Début paroi	13 h 15	1,48	
	13 h 30	1,67	12
Fin intervention :			
	13 h 45	1,82	5
	14 h	1,66	
	14 h 15	2,08	

La chute brutale de l'insulinémie après ablation de l'adénome est donc très satisfaisante, de même que la brusque remontée glycémique, bien que la perfusion de sérum glucosé ne permette pas d'en tenir compte.

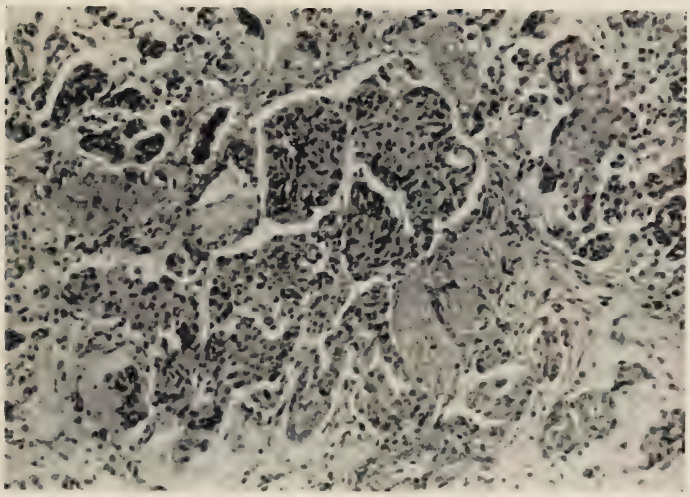


Fig. 1. — Structure générale de la tumeur.
Noter la richesse vasculaire.
(Gross. initial × 10.)

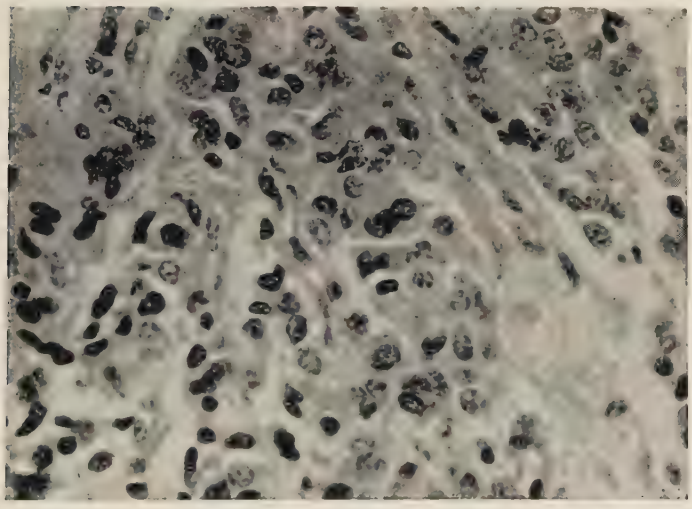


Fig. 2. — Cellules claires et cellules sombres.
(Gross. initial × 40.)

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

DE LA PIÈCE OPÉRATOIRE (M. Delsol)

1) Etude en microscopie optique.

Dès l'abord, on est frappé par la richesse vasculaire considérable de cette tumeur. Les vaisseaux ayant ici une paroi propre, là une allure sinusoïde, tandis qu'ailleurs, il s'agit de véritables fentes vasculaires. Les zones hémorragiques sont nombreuses.

Les éléments cellulaires constituant la tumeur sont faits de cellules claires à cytoplasme très réduit dont les noyaux volumineux riches en chromatine sont souvent nucléolés et rappellent les noyaux des cellules β de langerhans. Entre ces cellules se placent d'autres éléments à noyaux très sombres à cytoplasme peu visible et mal limité. En de nombreux points, le tissu néoplasique baigne directement dans le courant sanguin et on ne retrouve aucune structure insulaire normale.

Les éléments néoplasiques se groupent tantôt en volumineux amas, tantôt en petits îlots de 4 à 5 cellules, parfois enfin les cellules semblent s'effilocher entre les fibres de collagène.

La périphérie de la tumeur est bordée par un tissu collagène dense et l'on note çà et là quelques éléments néoplasiques isolés. De rares structures de type exocrine sont retrouvées près de cette capsule (fig. 1 et 2).

Plusieurs colorations histochimiques ont été mises en œuvre pour rechercher les grains de sécrétion : Méthode Gomori à la fushine paraldéhyde, Méthode au Bleu d'Alizarine, coloration au P.A.S. et coloration de Malori. Elles se sont toutes révélées négatives.

Au total, c'est sur l'aspect général de la tumeur, malgré les images d'envahissement de la capsule et les mitoses observées, que le *diagnostic de nésidioblastome bénin* a été porté.

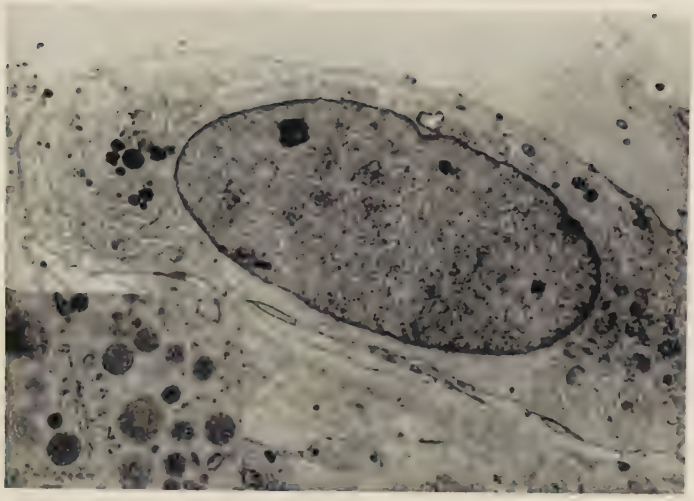


Fig. 3. — Cellules claires : Noter les deux pôles bien distincts.
(Gross. × 6 500.)
En bas et à gauche : Grains de sécrétion.
(Gross. × 17 000.)

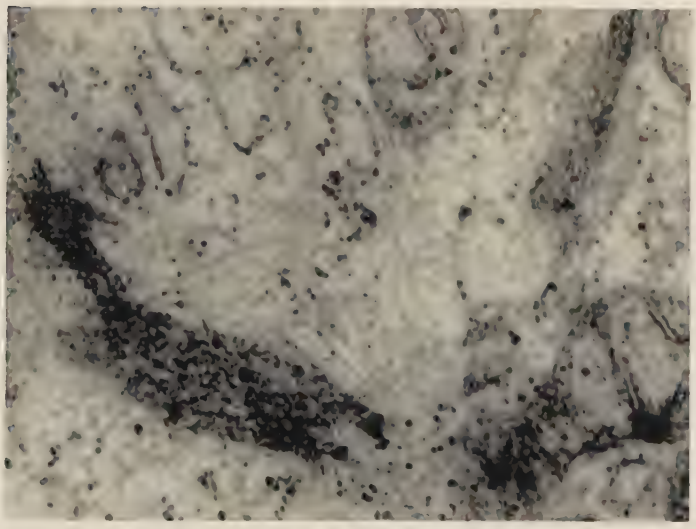


Fig. 4. — Formations fibrillaires.
(Gross. × 6 500.)

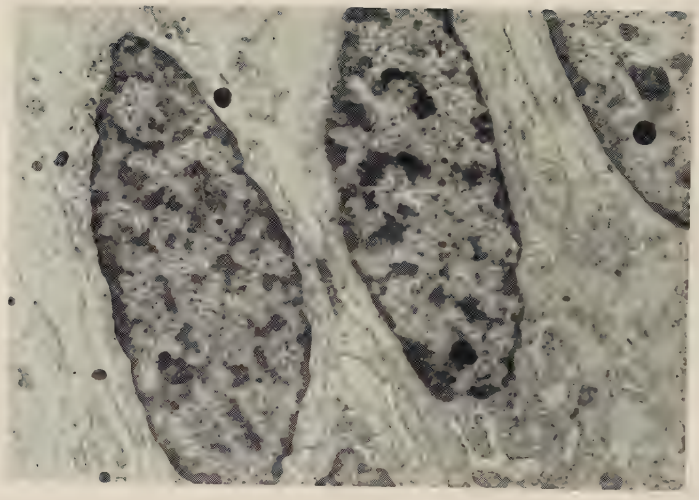


Fig. 5. — Cellules sombres.
(Gross. × 6 500.)

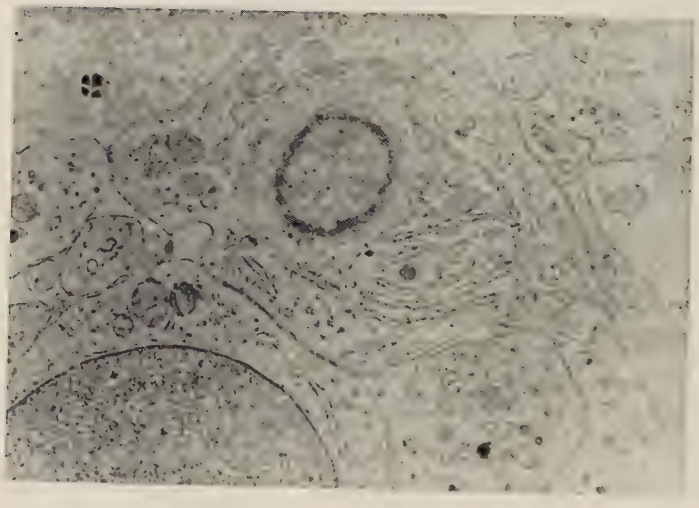


Fig. 6. — Cellules à petits noyaux.
(Gross. × 7 000.)

2) Etude en microscopie électronique.

Elle nous a permis de retrouver essentiellement trois variétés cellulaires :

a) *Les cellules claires* prédominent par leur nombre sur l'ensemble des prélèvements examinés. Leurs noyaux, normalement réguliers, de teinte homogène et le plus souvent nucléolés, occupent la majeure partie du cytoplasme (fig. 3). Ces cellules présentent deux pôles morphologiquement très distincts :

— l'un est occupé par des mitochondries trapues,

— l'autre sécrétoire, mais les grains de sécrétion sont très rares et de morphologie très variable. Tantôt granulés ronds avec une zone centrale très dense, entouré d'un espace clair, bordé par une membrane parfois bien dessinée. Ailleurs, ces grains sont moins denses, homogènes, à contours plus flous. Nous n'avons jamais observé de grains de sécrétions à structure cristalline si caractéristique des cellules β.

Enfin, le pôle sécrétoire de ces cellules claires est pourvu d'un réticulum ergastoplasmique très bien développé.

Ces cellules présentaient en outre des formations fibrillaires parfois localisées dans la région périnucléaire, mais le plus souvent éparpillées dans l'ensemble du cytoplasme. Par endroit, elles se groupaient en volumineux faisceaux (fig. 4).

b) *Les cellules sombres :* elles offrent peu de particularités. Leur noyau est plus foncé, inhomogène, nucléolé, et leur cytoplasme, hormis un réticulum assez lâche, ne contient que quelques volumineuses mitochondries et formations fibrillaires. Elles semblent totalement dépourvues de granulations (fig. 5).

c) *Les cellules claires à petits noyaux :* elles s'individualisent des deux types précédents, essentiellement par leurs noyaux de très petite taille dont la membrane semble épaissie. Par contre, leurs caractères cytoplasmiques sont comparables à ceux des autres cellules claires (fig. 6).

L'étude en microscopie électronique de la vascularisation n'a fait que confirmer les données de la microscopie optique.

Les suites opératoires immédiates sont bonnes. Des cycles glycémiques journaliers sont réalisés.

Cependant, 48 heures durant on assiste à un épisode hyperglycémique avec un maximum à 2,85 g. Cet état est de courte durée et sans traitement insulinique les glycémies se normalisent le troisième jour suivant l'intervention.

Maryse P... est transférée dans notre service le 9 décembre 1969 où, après vérification de la glycémie toujours stable à 0,77 et 1,02 g/l, elle sort le 14 décembre 1969.

Elle est reconvoquée le 13 janvier 1970 pour contrôler l'évolution clinique et biologique.

Nouvelle hospitalisation le 13 janvier 1970, soit un mois après sa sortie et un mois et demi après l'intervention.

Sur le plan clinique, l'état général s'est nettement amélioré puisqu'on a noté la disparition totale des malaises.

Par ailleurs, on a constaté une perte de poids de 2,880 kg (P. : 56 kg).

L'examen somatique est rigoureusement normal.

Les radiographies du crâne, bassin et poumon sont normales, la glycémie est de 0,85 g/l à l'entrée, la V.S. : 7-15.

Un bilan biologique est demandé :

1) *Epreuve d'hyperglycémie per os*

On note une flèche hyperglycémique à 1,38 g/l à la 60e minute, et un retour progressif à la normale à la 90e minute, avec un taux de 1,07 g/l trois heures après.

2) *Epreuve au Tolbutamide*

On note une courbe d'allure normale avec une chute de la glycémie de 0,95 g/l à 0,75 g/l à la 15e minute, puis retour progressif à des taux normaux 120' après. Parallèlement, le taux de l'insulinémie de base est bas (2 μU/ml) et son ascension est normale (55 μU/ml) à la 6e minute, pour redescendre ensuite à la 60e minute à 0 μU/ml.

3) *Test à la L. leucine*

On note cette fois l'absence de leucino-sensibilité, puisque la glycémie reste stable pendant 60' autour de 1 g/l.

Toujours dans le cadre de la recherche d'éventuelles métastases, une scintigraphie hépatique à l'Au 198 a été faite: il n'existe pas d'image lacunaire permettant de penser à une métastase hépatique.

En conclusion :

Enfant de 14 ans, ayant présenté des accidents hypoglycémiques sévères évoquant le diagnostic d'hypoglycémie organique, diagnostic confirmé par des explorations paracliniques et en particulier le test au Tolbutamide avec dosage de l'insulinémie, et l'artériographie bisélective. L'intervention a permis l'ablation d'un adénome bénin de la tête du pancréas d'un diamètre de 1,5 cm. L'évolution paraît satisfaisante, un bilan clinique et biologique pratiqué deux mois plus tard est strictement normal.

REVUE DE LA LITTERATURE

— Etude clinique.

— Etude biologique.

— Examens paracliniques.

— Anatomie pathologique.

— Diagnostic.

— Traitement.

CLINIQUE

I. ETIOLOGIE - CLINIQUE

a) Fréquence

Les adénomes langerhansiens sécrétants (insulinome) de l'enfant sont rares.

A l'occasion de notre observation, nous avons rassemblé les différentes observations de la littérature.

En 1952, Van Beek [166] analyse 12 observations d'adénomes.

En 1960, Boley [11], à propos d'un cas personnel, fait à son tour une revue et en décrit 17. Parmi ces 17 cas, deux ont posé des problèmes de diagnostic et sont discutables. Il s'agit tout d'abord de l'observation d'une enfant de 6 mois, chez laquelle un minuscule adénome du pancréas était retrouvé à l'autopsie.

En outre, celle-ci devait montrer une affection hépatique grave associée, certainement responsable à elle seule du tableau clinique et de la mort de l'enfant.

L'autre observation était celle d'un enfant de 10 mois dont le diagnostic histologique était plus en faveur d'une hyperplasie des îlots de langerhans. Nous ne retiendrons donc de la série de Boley [11] que 15 cas.

En 1969, à propos d'une observation personnelle, Mann [103] faisait une nouvelle revue de la littérature. Il dénombrait 34 cas publiés, le sien non compris et son enquête auprès des départements pédiatriques de « l'United Kingdom » lui permettait d'en recenser 4 supplémentaires non publiés. Le nombre des adénomes chez l'enfant était alors, son cas personnel compris, porté à 39. Cette série comprenait les 15 cas de Boley [11].

Notre étude de la littérature nous a permis, comme l'avait fait Mann [103], d'éliminer plusieurs observations. Celle de Bain (1955) où un enfant de 1 mois est trouvé porteur d'un adénome à la nécropsie. Il avait présenté des épisodes convulsifs sans que l'on ait pu les rattacher à une hypoglycémie. Au cours de cette même nécropsie on devait retrouver, en outre, une affection rénale, des signes de septicémie, et une hémorragie pulmonaire. Le cas d'Ellis [43] (1965) était une fille de 14 ans porteuse d'un insulinome

malin, mais non sécrétant. De même sont écartés de cette revue les cas de « syndromes pluriglandulaires » des rapports de Underwood et Jacobs [164] en 1963, Wermer [173] (1954), d'insulinomes chez des enfants souffrant d'adénomatose familiale. Enfin, l'enfant de 2 ans, décrit par Burkinshaw [19] (1967) comme présentant un syndrome de Cushing associé avec un insulinome, mais sans hyperinsulinisme, ne peut pas faire partie de notre série.

Pour notre part, nous avons complété la série de 39 cas de Mann par la découverte de 10 nouveaux cas retrouvés dans la littérature. Ce sont les deux cas de Nathan et Crigler [118] (1960), l'adénome néonatal de Bernheim [10] (1961), Marks et Klein [107] (1961), Rosch et Bret [133] (1965), le cas de Grant [61] (1970) concernant un nouveau-né, trois cas de Floyd [51] (1964) et le cas de Ziegler [180] (1959).

49 cas d'adénomes langerhansiens sécrétant avaient donc été rapportés à ce jour chez l'enfant de moins de 16 ans. Ce qui, notre observation comprise, porte leur nombre à 50.

b) Fréquence

dans le cadre des hypoglycémies de l'enfant

Ce résultat confirme la rareté des adénomes sécrétants chez l'enfant. Cette rareté était d'ailleurs démontrée dans les statistiques publiées concernant l'étiologie des hypoglycémies de l'enfant. Mac Quarrie [101], prenant 40 hypoglycémies, ne retrouve qu'un adénome langerhansien, alors que Royer [138] n'en retrouve aucun sur 36 hypoglycémies. Sur une période de dix ans (1952-1961), 23 enfants présentant des accidents hypoglycémiques étaient hospitalisés à la Clinique Médicale Infantile de Lyon : deux enfants seulement étaient porteurs d'un adénome.

c) Histologie

L'étude de ces 50 cas nous permet de retrouver seulement deux observations d'insulinomes malins sécrétants. Hurez [74] (1961) et Thomson [161] (1962), montrant par là le caractère exceptionnel des carcinomes pancréatiques sécrétants chez l'enfant.

d) Sexe

D'après Mann [103], l'étude des 39 enfants avec insulinome montre 21 garçons et 14 filles (le sexe n'était pas précisé dans 4 observations). Ceci montre une légère supériorité du sexe masculin.

Après rapport des cas supplémentaires où dans deux observations le sexe n'est pas mentionné, nous constatons pour cette série de 50 enfants, 24 garçons et 20 filles. On note donc une prédominance masculine, qui ne semble pas être toutefois significative.

e) Age

L'étude de l'âge des enfants est plus importante à connaître. En effet, Boley [11], en 1960, étudiait sa série de 15 enfants et retrouvait 9 enfants entre 4 et 10 ans et 6 enfants entre 10 et 15 ans. Boley concluait alors que devant la rareté des insulinomes chez les enfants âgés de moins de 4 ans, l'âge de début des signes cliniques pouvait constituer un important critère de diagnostic vis-à-vis des hypoglycémies fonctionnelles idiopathiques.

L'étude des âges des 50 observations nous a permis de relever trois périodes d'âge des insulinomes de l'enfant : avant 1 an, entre 4 et 10 ans et entre 10 et 16 ans (dans une seule observation l'âge de l'enfant n'était pas mentionné).

Ages des enfants porteurs d'adénomes pancréatiques

AGE	REVUE DE BOLEY	NOUVEAUX CAS	TOTAL
Avant 1 an	0	11	11
1- 2 ans	0	2	2
2- 4 ans	0	0	0
4-10 ans	9	6	15
10-16 ans	6	15	21
Age non marqué	0	1	1
Total	15	35	50

L'étude de ce tableau nous montre que nous ne pouvons plus garder l'âge comme critère de diagnostic pour différencier l'hypoglycémie par adénomes langerhansien de

l'hypoglycémie fonctionnelle idiopathique puisque l'on retrouve des cas d'adénomes langerhansiens dès les premiers jours de la vie.

En effet, parmi les 11 enfants âgés de moins de 1 an porteurs d'adénomes, 8 avaient débutés dans la période néo-natale (Bernheim [10], 1961; Massachussets General Hospital [109], 1962; J.W. Farquar, rapporté par Mann [103], 1967; Garches et Coll. [57], 1968; Salinas et Coll. [141], 1968; Sauls [145], 1968; Scholten et Van Der Vegt [147], 1960 et Grant [61], 1970).

II. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DES ADÉNOMES LANGERHANSIENS DE L'ENFANT

A. Etude clinique

Les signes cliniques des hypoglycémies d'origine pancréatique de l'enfant sont très polymorphes et peu spécifiques. L'adénome langerhansien sécrétant réalise une hypoglycémie grave. Les signes neuropsychiques y sont dominants et le coma en représente une manifestation fréquente et inquiétante par les risques de mort ou d'encéphalopathie hypoglycémique qui peuvent émailler son évolution.

Nous étudierons successivement les signes mineurs et les signes majeurs du syndrome hypoglycémique.

a) *Les signes mineurs*

Ces manifestations mineures précèdent ou accompagnent des signes neurologiques plus graves, il faut donc bien les connaître. Leur traitement précoce peut permettre d'éviter l'évolution vers un accident plus grave.

— L'asthénie, parfois isolée, est d'intensité variable. Elle peut être permanente, observée par la mère ou à l'école où le rendement scolaire diminue. Elle peut se manifester dès le matin par une difficulté de réveil, souvent rencontrée, comme dans notre observation, celle de Mann [103] ou surtout celle d'Hurez [74]. On la retrouve aussi sous forme d'un dérobement des jambes. Cette asthénie est encore psychique, véritable aboulie, contrastant souvent avec l'activité antérieure de l'enfant.

Sendrail [150] résume cette fatigue ainsi : « le malade, à la fois irritable et las, éprouve une invincible répugnance à tout effort physique ou mental ».

— Opposé à cette fatigue, il peut s'agir au contraire d'un tableau d'hyperactivité, ou d'un état d'importante nervosité (Drash [39]) en fin de matinée, loin des repas ou encore la nuit marquée par une perte de sommeil, des terreurs nocturnes, des cauchemars.

— Des troubles digestifs divers sont rapportés dans cette symptomatologie hypoglycémique. Il s'agit de nausée, vomissements, douleurs abdominales de siège et d'intensité variable. Plus spécifique dans ces douleurs sont les sensations de « faim impérieuse » que peuvent ressentir les malades (Dave et Savage, rapporté par Mann [103], Hurez [74]). Celle-ci est alors souvent responsable d'une véritable boulimie portant surtout sur les aliments sucrés.

— D'autres signes mineurs sont plus évocateurs de l'hypoglycémie parce qu'ils peuvent être le témoin de la décharge adrénalinique.

Il s'agit alors de la pâleur fréquente survenant par crises de ces malades, en alternance parfois avec des crises d'érythrose ou d'aspects vultueux du visage. Les sueurs froides sont assez constantes et rarement isolées.

Enfin, il peut s'agir de crises d'angoisse, d'anxiété, de difficultés de concentration ou de tachycardie.

— Plus évocateurs aussi sont les signes traduisant déjà un certain degré d'anoxie corticale tels qu'un état d'irritabilité plus ou moins important, des crampes, des tremblements avec maladresse, ou encore des mouvements désordonnés, brusques ou de véritables tics.

On rencontre aussi très souvent des troubles oculaires comme dans l'observation de Hudson rapportée par Mann [103], tels que des diplopies, des strabismes passagers ou parfois des secousses nystagmiformes des globes oculaires.

— A un degré de plus, il peut s'agir d'obscurcissement de la conscience, d'états stuporeux, d'obnubilation, de désorientation, décrit par Drash [39], ou de « regard dans le vague » comme le signale Mann [103].

Enfin, il faut noter la fréquence des troubles psychiques observés chez de tels enfants. Ce sont des troubles du comportement, très déroutants s'ils sont isolés, qui les font passer pour des « caractériels ». Ces changements de caractère sont brutaux, inquiètent les parents, qui les signalent. On peut assister à une diminution de l'affection,

à des attitudes agressives ou grossières chez un enfant jusque-là doux, affectueux et bien élevé (Hurez [74]).

b) *Les signes majeurs sont au nombre de trois :*

— la lipothymie,

— les convulsions,

— le coma.

— La lipothymie est précédée souvent d'une phase de pâleur, de sueurs et de lassitude. Le visage pendant la crise peut parfois se cyanoser, ou il peut y avoir une véritable « décomposition » du visage; les yeux se cernent, deviennent vitreux, le nez se pince. Les extrémités se contractent parfois. L'enfant demande le lit, on assiste à un retour au calme et à une récupération rapide de l'activité.

— Les convulsions constituent la manifestation la plus fréquente. Elle est pratiquement constante. Ce sont le plus souvent des crises généralisées qui peuvent affecter l'allure d'une crise comitiale typique (Royer [138]). Cependant, la perte d'urine et l'obnubilation post-critique y manquent fréquemment. Parfois, l'élément tonique domine ou résume la crise sous forme de crises hypertoniques de type tétanique.

Ailleurs ce sont des crises localisées à type de spasmes de torsion et d'extension avec trismus, signe de Babinski bilatéral.

Enfin, il est intéressant de noter que les traitements anticomitiaux n'ont qu'une faible action sur les crises et qu'ainsi leur reprise sous traitement et leur aggravation est assez fréquente.

— Le coma est l'accident le plus impressionnant et un des plus fréquent. Il est souvent le motif d'hospitalisation qui permet les investigations étiologiques.

Son mode d'installation est très variable : si un grand nombre des manifestations cliniques déjà envisagées cèdent spontanément ou du fait de l'administration de glucose, de nombreux comas hypoglycémiques sont précédés de ces signes.

Ainsi la phase d'alarme peut être brève, ne donnant pas le temps au malade d'ingérer du sucre, ou encore elle peut être oubliée par le patient.

Il peut aussi faire suite à une crise convulsive sans reprise de conscience entre les deux.

Il s'agit fréquemment d'un coma nocturne ou du matin, sans transition avec le sommeil. Mais on peut aussi l'observer à l'état de veille, le malade passant alors de l'alacrité à l'obnubilation puis au coma.

En fait, le caractère brutal du début est habituel et une fois instauré, le coma est alors de profondeur variable.

Il est habituellement profond et sans signes de localisation. Certains signes à l'examen de l'enfant peuvent être évocateurs : une hyper-réflexie tendineuse, un Babinski bilatéral, cependant inconstant, indiquant pour certains une phase avancée de souffrance encéphalique, la présence de contracture et de trismus, une hypothermie, et surtout deux signes de grande valeur : un visage pâle ou vultueux, couvert de sueur.

Parfois, comme dans l'observation de Mann [103], il peut exister, au cours du coma, un syndrome déficitaire ou encore des convulsions.

Ailleurs, le coma peut être léger, une simple léthargie (Hurez [74]) et il est possible dans ce cas d'obtenir le réveil de l'enfant, par des excitations un peu brusques.

Les signes oculaires observés nous permettront d'apprécier l'importance de la neuroglycopénie :

— Au cours de la première phase, corticale, les pupilles réagissent normalement à la lumière.

— Au cours du second stade, mésencéphalique, l'enfant est en mydriase avec aréflexie pupillaire.

— Au troisième stade, myélencéphalique, le réflexe cornéen est aboli, le coma est alors très profond.

c) *Aspects cliniques exceptionnels chez l'enfant*

Ce sont des paralysies brutales d'origine centrale ou périphérique à type d'hémiplégie ou monoplégie. Celles-ci régressent en général rapidement ou totalement. Mann [103] rapporte l'observation d'une fille de 12 ans qui a développé au sortir d'un coma une hémiparésie avec dysarthrie dont la récupération a été lente et incomplète.

Ailleurs ce sont des troubles sensitifs qui ont été rapportés, surtout subjectifs, à type de paresthésies à topographie prédominante distale.

Plus exceptionnels encore sont des signes tels que l'incontinence urinaire (Hurez [74]), les crises d'ataxie ou encore certains accidents permanents des hypoglycémies tumorales tels que le syndrome amyotrophique, appelé encore polynévrite hypoglycémique ou « hyperinsulinism neuropathy » de Mulder. L'amyotrophie est alors généralement distale et touche les interosseux. L'observation de Roxburgh [137] rapporte un tel cas chez une fille de 6 ans qui a développé une atrophie de l'éminence thénar et du premier interosseux à chacune des deux mains. Cet état a rétrocédé après l'extirpation de l'adénome.

En résumé, comme le signalait déjà Boley [11], les convulsions et les troubles de la conscience sont les plus fréquents signes, suivis par les troubles du comportement et la somnolence.

d) *Circonstances cliniques*

Cette symptomatologie clinique que nous venons d'étudier, si elle se trouve isolée ne possède aucune valeur pour le diagnostic d'hypoglycémie tumorale. Certaines circonstances bien précises sont indispensables pour cela :

— l'horaire des accidents est important à faire préciser. Ils surviennent surtout le matin à jeun au réveil, et loin des repas, 11 heures, 18 heures et la deuxième partie de la nuit. Ainsi peut-on éliminer une hypoglycémie fonctionnelle. Le test du jeûne préconisé par Conn [29] en constitue l'application directe pour dépister l'hypoglycémie organique;

— le rôle de l'effort physique est moins souvent noté. Hurez [74] rapporte le cas d'un garçon de 9 ans qui, au lendemain d'une longue marche en colonie de vacances, n'arrive pas à se réveiller. Cette fatigue déclenchante peut donc avoir lieu la veille, mais aussi au cours de la journée, non seulement après un effort physique mais encore intellectuel ou après une émotion;

— le rôle de la prise d'aliments ou de boissons sucrées, ou encore de l'injection de glucose isotonique ou hypertonique intraveineux, constitue aussi une circonstance clinique importante. Toutes les observations que nous avons étudiées et qui mentionnent cet état sont formelles. Il y a toujours une réponse : l'enfant dans le coma se réveille, le simple malaise cède, tous les signes déjà cités rétrocèdent.

Ainsi le malade connaît-il cet effet et essait-il dans la mesure du possible de prévenir ces accidents par des habitudes alimentaires telles que des repas tôt le matin à 5 heures (Hurez [74]). L'enfant de notre observation était dans le coma lorsqu'elle arrivait dans notre service : les horaires de train ne lui avaient pas permis de prendre son petit déjeuner.

Par contre, Mann [103] rapporte une observation où l'enfant, malgré un traitement approprié du coma, la perfusion de glucosé hypertonique, sort difficilement et très lentement de ce coma, alors que la glycémie est rétablie à des chiffres normaux. Il semble que cet état puisse être dû à l'existence de lésions cérébrales irréversibles. Celles-ci seront d'ailleurs confirmées par la présence de séquelles neuropsychiques importantes;

— autre caractéristique de ces signes cliniques, c'est leur évolution. Celle-ci est marquée par l'augmentation progressive en fréquence et en gravité des crises hypoglycémiques;

— enfin, dernier fait marquant de cette symptomatologie clinique : il s'agit de sa résistance d'emblée ou progressive au traitement médical à base de corticoïdes, d'A.C.T.H., de diazoxide. De nombreux auteurs ont voulu faire du test thérapeutique un test diagnostique. L'efficacité thérapeutique, lorsqu'elle existe, est toutefois plus ou moins durable, et Bernheim [8] pense que cette résistance progressive serait caractéristique de l'adénome.

B. L'examen clinique

L'examen clinique de tels enfants, en dehors des crises hypoglycémiques ou du coma, est pauvre. La majeure partie du temps, il est normal, indemne d'altération cardio-vasculaire ou neurologique. Dans la série de Boley [11], il est signalé cependant trois enfants porteurs de signes neurologiques. Un avait des signes d'atteinte pyramidale bilatérale, nystagmus, Romberg positif et une parésie du nerf facial gauche. Un autre avait une hypotonie associée à des signes de détérioration mentale. Le dernier était porteur d'une paraplégie transitoire.

Un seul signe clinique retiendra l'attention : l'obésité ou la prise de poids récente de ces malades. Sa fréquence est difficilement appréciable car le poids ne figure pas souvent sur les observations. Boley [11], dans sa série, l'estimait à 1/3 de ses cas.

Pour notre part, nous l'avons rencontré dans plusieurs observations : celle d'Hurez [74] où l'avance pondérale est de 10 kg, elle est récente comme en témoigne les photographies, elle est répartie uniformément et ne s'accompagne pas d'acné ni de vergeture. Bernheim [8] rapporte le cas d'une petite fille dont l'avance pondérale est de 8,300 kg pour l'âge. L'enfant de Drash [39] possède une avance pondérale pour la taille approximativement de 7 kg. Watkins [171] signale une prise de poids de 3 kg environ en un mois, et un an et demi après la première manifestation de la maladie, l'enfant était obèse, pesant 32 kg à l'âge de 6 ans. L'observation du Massachussets General Hospital [109] est celle d'une fille de 6 mois pesant déjà 10,120 kg. Il en est de même pour un des cas d'Antony [2], où une avance pondérale est notée. Enfin, l'enfant de notre observation avait une prise de poids correspondante à + une déviation standard pour sa taille.

Cette obésité constatée paraît être due à la consommation importante de denrées alimentaires et principalement d'hydrates de carbone. Ces malades sont de véritables boulimiques faisant parfois six repas par jour, dont un nocturne. Des facteurs psychologiques peuvent être incriminés « par la crainte extraordinaire qu'ils ont de l'accident hypoglycémique » s'opposant souvent au phénomène curieux que présentent certains malades sous la forme de dégoût pour les sucres ou de toute autre alimentation.

Autres facteurs déterminant dans la génèse de cette obésité ou prise de poids, la durée des troubles. Souvent, lorsque nous avons constaté une prise de poids, une moyenne d'un an, un an et demi d'évolution était constatée.

Comme dans l'observation d'Hurez [74], on a pu accuser un troisième facteur, la prise de corticoïdes comme traitement médical. Celle-ci doit être éliminée comme facteur unique, car les obésités retrouvées sont bien réparties sur le corps, sans localisation facio-tronculaire, sans acné, sans vergeture.

Enfin, dernier facteur, le plus indiscutable, l'hyperinsulinisme qui est certainement responsable de l'orientation du métabolisme des hydrates de carbone vers leur transformation lipidique. La disparition constante de l'obésité après la cure de l'adénome est là pour vérifier cet état de fait.

C. L'électro-encéphalographie

Les premiers travaux portant sur l'enregistrement électro-encéphalographique de l'hypoglycémie sont dus à Hoagland et Coll., cités par Boudin [14], à propos de la cure de Sakel chez les schizophrènes.

Ce dernier auteur, de façon expérimentale et Chaptal [20], chez l'enfant, ont décrit les différents degrés des anomalies enregistrées au cours des hypoglycémies :

— ralentissement et disparition du rythme de base alpha,
— apparition d'ondes théta disséminées,
— apparition d'ondes delta disséminées puis rythme delta hypersynchrone,
— ultérieurement, ondes lentes à synchrones irrégulières,
— tracé plat.

Les signes disparaissent dans l'ordre inverse de leur apparition.

Dans le cadre des adénomes de l'enfant, de nombreuses observations rapportent cet examen. A leur lecture, il ne semble pas que l'électro-encéphalographie puisse beaucoup apporter à l'élaboration du diagnostic positif.

A jeun, en dehors d'un accès clinique, les tracés normaux ne sont pas exceptionnels, mais souvent peut-on rencontrer des signes de souffrance cérébrale diffuse.

Au cours d'un accès, il est souvent retrouvé une activité lente delta ou théta, rarement de type comitial. Chaptal [20] fait remarquer que les tracés ne sont jamais de type comitial dans les hypoglycémies pures et récentes.

Ces anomalies électriques peuvent être asymétriques et prédominer sur une région temporale (Watkins [171], Massachussets General Hospital [109]). Boudin [14] explique ce fait par la richesse des accidents psychiques au cours des hypoglycémies spontanées. La découverte d'anomalie en foyer n'est pas rare et peut poser alors de difficiles problèmes de diagnostic.

Boudin [14] a été le premier à rapporter la grande sensibilité de ces malades à l'épreuve d'hyperpnée. Ainsi, si à glycémie normale cette épreuve reste inactive, elle sensibilise le cerveau hypoglycémique par l'alcalose et les troubles métaboliques dont elle est responsable. Cette épreuve va donc accentuer les anomalies, et déterminer l'apparition de bouffées d'ondes lentes paroxystiques, parfois surchargées de pointes ondes pouvant aboutir à une désorganisation complète de tracé. Cet état a été décrit dans l'observation d'Hurez [74] : « A jeun, le tracé est déjà anormal par l'irrégularité du rythme de base avec fréquence des accidents pointus et lents sans signe en foyer. L'épreuve d'hyperpnée entraîne en une à deux minutes l'apparition de grandes ondes lentes généralisées, désorganisant complètement le tracé... ».

De plus, une grande valeur est accordée à la normalisation du tracé par l'injection du glucose intraveineux, ce qui avait été le cas pour l'enfant d'Hurez [74].

Enfin, nous noterons que s'il n'existe pas de parallélisme entre le tracé électrique et les taux de glycémie, on retrouve une meilleure concordance entre les signes cliniques et électriques.

D. Forme clinique du nouveau-né

Nous terminerons ce chapitre en individualisant la forme du nouveau-né (8 cas rapportés dans la littérature).

Ces manifestations cliniques de l'hypoglycémie tumorale se caractérisent par leur polymorphisme, leur absence totale de spécificité et leur sensibilité à l'administration de glucose.

Il s'agit de signes banaux de souffrance cérébrale. Souvent ce sont des accès de cyanose ou de pâleur avec sueurs profuses, survenant chez un nouveau-né qui gémit ou pousse des cris déchirants et s'agite de façon insolite.

A un degré de plus, on peut noter des trémulations, des troubles du tonus de type hypertonique pouvant aller jusqu'à la crise de contracture paroxystique ou encore des convulsions généralisées ou localisées.

Enfin, le trouble le plus tardif et le plus grave, l'apnée, qui est la façon habituelle de mourir de ces enfants. Cette hypoglycémie tumorale est résistante d'emblée au traitement classique des hypoglycémies néonatales (Scholten [147]).

Le pronostic de ces manifestations hypoglycémiques en dehors du risque de mort en apnée, est sérieux car le développement psychique de cet enfant peut être retardé et cela en dépit d'un traitement chirurgical qui peut arriver trop tard après les dégâts irréversibles cérébraux.

Il a été noté aussi dans une observation rapportée par Garces [57] un retentissement de cette hypoglycémie sur la croissance. Il avait été constaté durant la maladie une courbe de croissance du poids et de la taille sur le 3e percentille alors que les mesures du périmètre crânien le montrait juste au-dessous du 3e percentille. L'âge osseux était en retard à l'âge de 6 mois. En post-opératoire on assistait à une poussée remarquable de croissance de poids et de taille. Ainsi, on passait du 3e percentille au 75e au cours du premier mois après l'intervention et au 90e sept mois après. Le périmètre crânien passa lui du 3e percentille au 25e un mois après l'intervention. L'âge osseux a aussi comblé une partie de son retard. L'enfant reste cependant en retard par rapport à l'âge chronologique à 15 mois.

BIOLOGIE DES ADÉNOMES LANGERHANSIENS

Les explorations biologiques des adénomes langerhansiens sont nombreuses et d'intérêt variable pour le diagnostic. Nous étudierons successivement les différentes méthodes d'explorations, statiques et dynamiques, de la glycémie et de l'insulinémie.

A. EXPLORATION DE LA GLYCÉMIE

Notre étude comprendra :

— le dosage de la glycémie,
— les épreuves d'hyperglycémie provoquée,
— les épreuves d'hypoglycémie provoquée,
— l'épreuve à la L. leucine.

1. Dosage de la glycémie

Les méthodes employées pour doser la glycémie varient, d'où la difficulté de comparer les chiffres observés par les différents auteurs. De plus, celles-ci ne sont pas toujours précisées dans les observations.

Deux grands groupes de méthodes existent pour doser la glycémie :

— Celles fondées sur l'appréciation du pouvoir réducteur du glucose.

Il s'agit alors des méthodes de :

- Folin, avec laquelle la valeur glycémique normale moyenne est de 1 g/l:
- Nelson et Somogyi : 0,8 à 1 g/l;
- Baudouin et Lewin : 0,8 à 0,9 g/l;
- Auto-analyseur technicon : 0,7 à 0,8 g/l.

Ces techniques majorent beaucoup les résultats car elles dosent l'ensemble des substances réductrices du sang.

— Les méthodes enzymatiques à la glucose-oxydase dosent la glucosémie vraie et donnent des valeurs glycémiques inférieures aux précédentes : 0,6 à 0,7 g/l.

En dehors des méthodes de dosage, la glycémie varie en fonction :

- de l'état de jeûne qui précède le prélèvement,
- de la nature du prélèvement : sang veineux, artériel, ou capillaire,

- de l'âge de l'enfant : elle est plus basse chez le nouveau-né que chez le nourrisson plus âgé,
- de l'état du sujet au moment du prélèvement : le cri, la crainte ou la douleur de la piqûre, la ponction lombaire sont hyperglycémiants.

On considèrera donc comme valable une glycémie mesurée :

- chez un enfant à jeun depuis 12 heures,
- sur un microprélèvement de sang capillaire,
- réalisé dans le calme,
- à l'aide de la technique Nelson-Somogyi.

Dans de telles conditions, le taux de la glycémie moyenne est chez l'enfant normal de 0,84 g/l, avec une dispersion de ± 2,6 déviations standards pour englober 99 % des sujets, soit : de 0,56 à 1,12 g/l.

La glycémie chez l'enfant porteur d'adénome langerhansien peut être effectuée dans trois circonstances différentes.

a) *Au cours des crises hypoglycémiques.*

Les chiffres glycémiques sont souvent très bas, et des taux avoisinants 0,20 g/l y sont fréquents.

Toutefois, il faut effectuer un prélèvement très tôt au cours de l'accident, car il peut arriver que l'on retrouve des taux normaux : la glycémie se normalisant plus vite que la clinique.

b) *C'est à jeun que le dosage de la glycémie* et la découverte de l'hypoglycémie ont le plus de valeur.

Les taux y sont en général bas, inférieurs à 0,50 g/l. L'étude des observations permet de constater une glycémie moyenne à jeun de 0,35 à 0,40 g/l. Les limites inférieures très basses sont représentées par les glycémies des adénomes néonataux, ainsi observe-t-on 0,10 g, 0,08 g et même 0,05 g/l.

L'étude des glycémies à jeun sur trois semaines environ de surveillance en pré-opératoire de notre observation, montre la majorité des glycémies inférieures à 0,50 g/l, avec pour valeur moyenne 0,35 g/l.

L'étude de la glycémie à jeun ne donne qu'une impression statique sur les variations glycémiques dans le nycthémère, pour cela, beaucoup d'auteurs ont préconisé l'étude des cycles glycémiques ou, poussant plus loin, l'enregistrement continu de la glycémie (Chaptal [22]). Ces études aboutissent à des résultats identiques. Ainsi, la persistance de taux

glycémiques bas, à jeun, est elle considérée comme un excellent signe en faveur de l'adénome. Chez l'enfant, Boley [11] et notamment Drucker [40] contestent cet état. Drucker [40] ne retrouve que 4 enfants sur 15 porteurs d'adénome dont la glycémie est inférieure à 0,50 g/l.

Aussi, lorsqu'une hypoglycémie n'a pu être mise en évidence par les taux de glycémie à jeun, condition indispensable pour le diagnostic d'hyperinsulinisme organique, on réalisera :

c) *L'épreuve de restriction calorique.*

L'hypoglycémie de l'adénome langerhansien est due à une libération anarchique d'insuline. Celle-ci survenant spontanément en dehors de son stimulus habituel qu'est l'élévation de la glycémie.

Le jeûne se trouve donc être une méthode de provocation de l'hypoglycémie et plusieurs modalités pour sa réalisation sont possibles :

— soit l'épreuve de jeûne complet, préconisée par Wilder [175], Breidhal [15], Scholz et Priestley [148].

Il s'agit d'une diète hydrique, poursuivie jusqu'à constatation d'un malaise associé à une glycémie basse.

L'hospitalisation est nécessaire avec une surveillance très importante de ces sujets.

Cette méthode a été utilisée dans 5 observations. Hudson, rapporté par Mann [103], constate au bout de 4 heures l'apparition de signes cliniques. Neligan, rapporté par Mann [103], enregistre une glycémie à 0,29 g/l au bout de 24 heures. Dans l'observation de Drash [39], après 21 heures, on note la présence de malaises, et une glycémie à 0,36 g/l. Mac Gillivray [100], au bout de 55 heures, observe une crise convulsive généralisée, avec un taux de glycémie de 0,28 g/l. Enfin, Antony [2] a réalisé chez un de ses patients deux épreuves de jeûne strict, une première fois au bout de 19 heures la glycémie est à 0,30 g/l, et une seconde fois il lui faut attendre 65 heures pour observer une glycémie à 0,20 g/l.

Certains auteurs conseillent de sensibiliser la méthode en l'absence de manifestations hypoglycémiques pendant les premières 24 heures, par un test d'effort.

Actuellement, cette épreuve tend à être abandonnée car elle n'est pas dénuée de danger, et ne semble pas très spécifique, surtout dans les observations d'Antony [2] et Gillivray [100] où on doit attendre 65 heures et 55 heures pour qu'apparaissent des signes hypoglycémiques.

— Soit le jeûne relatif préconisé par Conn.

Cette méthode semble avoir remplacé la précédente par son élégance physiopathologique et surtout par sa fidélité et sa spécificité. Elle doit être cependant effectuée en milieu hospitalier et nécessite elle aussi une surveillance attentive du patient.

Conn [29], au début, réalisait un test de privation absolu en hydrates de carbone pendant 5 jours. La technique actuellement employée en est une variante (Conn et Seltzer [29]), qui en diffère peu. Il s'agit d'une diète de 3 jours avec un régime hypocalorique fournissant au total 1 200 calories, et hyperlipidique composé de 50 g de glucides, 50 g de protides et 90 g de lipides.

En cas d'adénome sécrétant, un malaise associé à une chute de la glycémie survient avant 48 heures. Si au bout de trois jours aucun trouble n'est noté, on poursuit l'épreuve durant un 4e jour, suivi d'une épreuve d'effort le matin du 5e jour. L'épreuve d'effort sensibilise ici aussi l'épreuve. Ceci est expliqué par la fréquence des accidents hypoglycémiques après un effort chez ces malades, et aussi par le fait que cet effet de potentialisation de l'effort sur le jeûne peut permettre de déceler certains adénomes débutants au pouvoir sécréteur faible. Enfin, l'épreuve d'effort peut aider à démasquer une hypoglycémie que le repos au moment de l'épreuve du jeûne a pu équilibrer momentanément.

Quoiqu'il en soit, avec ou sans épreuve d'effort, le régime de Conn [29] est une technique sûre et fidèle pour mettre en évidence une hypoglycémie organique.

D'autres techniques, variantes de cette dernière, existent, apportant les mêmes résultats. Nous citerons seulement celle rapportée par Assan [182] qui préconise de réaliser un régime de Conn pendant trois jours, suivi de deux jours de diète hydrique, avec une épreuve d'effort dans les dernières heures de l'épreuve.

Nous n'avons retrouvé aucune observation chez l'enfant porteur d'adénome où cette épreuve était réalisée.

Avant de terminer ce chapitre sur le dosage de la glycémie, deux faits doivent être signalés :

— Tout d'abord l'absence de parallélisme fréquent observé dans les observations entre les signes cliniques et le taux glycémique. En effet, si certains taux bas glycémiques se traduisent par une manifestation clinique, certains enfants, avec le même taux, ne présentent aucun phénomène clinique. Tel est le cas de l'enfant de l'observation d'Hurez [74] qui, pour une glycémie à 0,25 g/l, ne présente qu'une simple « faim impérieuse », alors que quelques jours auparavant, il avait, au sortir d'un épisode de coma, une glycémie à 0,30 g/l.

Plusieurs explications de ce phénomène ont été avancées :

— sensibilité individuelle à l'hypoglycémie,

— profondeur de la poche hypoglycémique, sa rapidité de constitution, sa durée,

— prise de sang trop tardive, la remontée glycémique a pu avoir lieu grâce à la glycogénolyse hépatique.

— Boudin a démontré une différence artério-veineuse de la glycémie au cours de l'hyperinsulinisme.

En fait, l'explication semble plus complexe, et certains auteurs (Boudin et Lévi) accordent aux mécanismes de passage cellulaire du glucose une part prédominante. De nombreux intermédiaires existent, la chute de la glycémie doit être considérée comme un reflet indirect de ce qui se passe au niveau des cellules nerveuses.

— Enfin, nous avons nous aussi souvent remarqué le parallélisme dans les observations entre la glycorachie et la glycémie.

Dans neuf observations, il est rapporté au total 14 ponctions lombaires.

Douze d'entre elles montrent des taux de glycorachie bas et correspondent à des taux glycémiques bas. De même, dans trois observations, ce sont les taux de glycorachie qui ont fait évoquer le diagnostic d'hypoglycémie (Hurez [74], Hartmann [66], Mac Gillivray [100]).

2. Les épreuves d'hyperglycémie provoquée

Elles sont au nombre de quatre :

— test de charge au glucose *per os*,

— test de charge au glucose intraveineux,

— test à l'adrénaline,

— test au glucagon.

a) *Epreuve de charge au glucose per os :*

La dose de charge est de 1 à 3 g de glucose par kg de poids suivant l'âge : la dose totale doit être au minimum égale à 10 g. La glycémie est déterminée respectivement aux temps 0, 30, 60, 90, 120, 130 et 240 minutes, puis toutes les heures jusqu'à 5-6 heures après l'ingestion du glucose.

Chez l'enfant normal, la flèche d'hyperglycémie est atteinte en 30 minutes, 60 minutes au plus, puis la glycémie s'abaisse pour revenir à son taux de départ et au bout d'une heure à une heure et demi on assiste à une poche hypoglycémique maxima. Le retour au taux de glycémie de départ est obtenu deux à trois heures après le début de l'épreuve.

Les taux de glycémie obtenus au cours de ce test sont très variables d'un individu normal à l'autre, et sont fonction de l'âge. Certains auteurs, Loeb [94], Cornblath [30] et Lestradet [87], se sont attachés à décrire la courbe normale en fonction de ces paramètres.

Chez l'enfant porteur d'adénome, la courbe obtenue est variable :

— tantôt la flèche d'hyperglycémie est très aplatie, cet aplatissement étant très évocateur d'un hyperinsulinisme;

— tantôt, au contraire, elle est anormalement élevée et la courbe revêt un aspect paradiabétique. Cet aspect de la courbe serait dû, d'après Duncan [42], au fait que la sécrétion excessive d'insuline par l'adénome met au repos les îlots sains : véritable indépendance de la sécrétion d'insuline tumorale vis-à-vis du stimulus représenté par l'hyperglycémie.

Ainsi, Conn [29] et Roxburgh [137] ont-ils insisté sur la nécessité de recharger l'organisme en hydrate de carbone à raison de 500 g par jour pendant les huit jours qui précèdent ce test afin de réactiver les cellules β des îlots normaux.

On peut alors constater la disparition de cette allure paradiabétique, argument supplémentaire en faveur de l'adénome.

Enfin, faisant suite à cette allure aplatie ou paradiabétique de la courbe, il est intéressant de constater l'absence de réaction hypoglycémique prévue dans la première heure comme on le retrouve dans les hypoglycémies fonctionnelles, mais plutôt l'apparition d'une poche hypoglycémique nette, secondaire, prolongée, à la 4e, 5e ou 6e heure.

Elle serait, selon Conn [29] et Hartmann [66], probante de l'adénome chez l'enfant. Elle représente la manifestation d'une décharge tardive d'insuline, véritable effet Staub-Traugott.

L'étude des observations permet de retrouver 34 tests de tolérance au glucose. Dix-neuf tests, dont le nôtre, sont interprétables et typiques. Quatorze tests sont atypiques ou ininterprétables, car le dosage n'est pas effectué sur une période de temps assez longue. Enfin, une courbe est d'allure normale. Ainsi, la courbe d'hyperglycémie *per os* paraît-elle très variable et non spécifique. Certains auteurs, tels que François [52] et Drash [39], auraient observé de tels résultats au cours des hypoglycémies fonctionnelles.

b) *Epreuve de charge au glucose intraveineux :*

Le glucose est injecté à la dose de 0,33 g/kg en solution de 50 %. La glycémie est déterminée toutes les 10 minutes pendant une heure, puis des dosages sont faits aux temps 90, 120, 180 minutes.

Cette épreuve doit faire suite elle aussi à une préparation diététique identique à celle de l'épreuve précédente.

Nous envisagerons les deux graphiques obtenus avec les chiffres glycémiques.

— Le premier graphique est réalisé sur papier millimétrique ordinaire et étudie l'évolution de la glycémie en fonction du temps. On constate alors chez le sujet normal :

- une phase d'ascension très rapide : flèche hyperglycémique obtenue en moins de 5 minutes. Cette flèche n'est d'ailleurs fonction que de la quantité de glucose injecté;

- une phase de décroissance rapide de la 5e à la 15e minute qui est une phase de brassage, suivie d'une phase moyenne de décroissance régulière dessinant une courbe exponentielle.

— Un deuxième graphique est effectué sur papier semi-logarithmique avec en ordonnée les glycémies (échelle logarithmique) en fonction du temps (échelle arithmétique). On constate alors que la phase de décroissance de la courbe précédente est représentée par une droite. La constante K, coefficient angulaire de cette droite, mesure la vitesse de disparition du glucose par rapport à la concentration sanguine : K est donc le coefficient d'assimilation périphérique du glucose et s'exprime en mg de glucose consommé par 100 ml par minute.

On obtiendra la valeur de K sur le graphique en choisissant un intervalle de temps $t_2 - t_1$ au cours duquel la glycémie diminue de moitié.

$$K = \frac{0{,}693}{t_2 - t_1}$$

A l'inverse du test de charge en glucose *per os* qui teste la réponse du pancréas à la surcharge glucidique, le test intraveineux ne met pas en jeu le pancréas, il va traduire le degré d'imprégnation tissulaire insulinique de base.

Au cours de l'hyperinsulinisme, on conçoit donc une valeur de K augmentée.

La valeur de K est variable en fonction de l'âge.

Dans les premiers jours de la vie, le nouveau-né a un coefficient d'assimilation glucidique très inférieur à celui de l'enfant et de l'adulte.

Pendant les six premières heures, $K = 1{,}4\ 10^{-2}$, il augmente le quatrième jour à $2{,}1\ 10^{-2}$, devient stable jusqu'à 6 mois.

Pour Loeb et Conard [94], de 6 à 15 mois, $K = 3{,}40\ 10^{-2}$, de 15 mois à 15 ans, $K = 2{,}77\ 10^{-2}$.

Au cours des hypoglycémies organiques par adénomes langerhansiens, l'augmentation de K n'est retrouvée que de façon inconstante. Ce paradoxe apparent s'explique par le caractère intermittent des décharges sécrétoires insuliniques, et par l'existence d'une diminution de la sensibilité à l'insuline endogène (Assam [3]).

Chez l'enfant, dans les observations d'adénomes sécrétants, cette épreuve de charge intraveineuse a été réalisée à quatre reprises, notre observation comprise. Dans l'observation de Bernheim [8], l'enfant de 8 ans : K = 2,78 10^{-2}. Pour Antony [2], l'enfant a 14 ans : K = 1,15 10^{-2}. Pour Floyd [51], pour 16 ans : K = 2 10^{-2}, et pour notre enfant âgée de 15 ans : K = 1,38 10^{-2}.

Nous constatons des chiffres dans des limites normales et même abaissés.

Cette épreuve ne semble donc pas apporter d'arguments décisifs dans l'approche du diagnostic.

c) *Test d'hyperglycémie à l'adrénaline :*

Après quelques jours de régime riche en glucide afin de reconstituer le stock de glycogène hépatique, on injecte à l'enfant par voie veineuse 0,03 cc/kg d'une solution d'adrénaline à 1/1 000 et on dose la glycémie aux temps : 15, 30, 60 et 120 minutes.

Chez l'enfant normal, on constate une élévation rapide de la glycémie à des taux de + 0,30 à + 0,50 g/l dans la demi-heure, avec retour à la normale dans l'heure suivante.

On a voulu en faire un test d'hyperinsulinisme, une réaction hyperglycémiante faible ou nulle étant significative. Ceci à condition que les réserves glycogéniques hépatiques soient normales en quantité et en qualité.

Chez l'enfant porteur d'adénome, on constate des résultats très variables dans l'intensité de la réaction hyperglycémique. Par contre, plus significative serait la découverte d'une hypoglycémie secondaire aux 4e, 5e et 6e heures. Or, dans la série des observations, nous relevons cinq tests à l'adrénaline dont la courbe est normale, mais aucun n'est poussé assez longtemps pour observer cette poche hypoglycémique tardive.

Ce test semble actuellement abandonné, au profit de l'épreuve suivante.

d) *Test d'hyperglycémie provoquée par injection de glucagon :*

Cette épreuve explore elle aussi les réserves glycogéniques et réalise, lorsqu'elles sont bonnes, un test de charge en glucose endogène.

On effectue cette épreuve par voie veineuse ou intramusculaire, aux doses de 25 γ/kg de poids, de glucagon. La glycémie est mesurée aux temps 15, 30, 45 et 60 minutes après l'injection.

Chez le sujet normal, au bout de 15 à 20 minutes, on observe une flèche hyperglycémique d'intensité variable, fonction de l'état des réserves glycogéniques du foie. Puis la glycémie revient à son taux de départ en 45 minutes avec, par la suite, la formation parfois d'une légère poche hypoglycémique.

Dans le cadre de l'exploration des adénomes sécrétants, Hartmann [66] recommande ici aussi de poursuivre cette épreuve 5 à 6 heures après l'injection. Si au cours de cette épreuve on s'en tient au seul dosage de la glycémie, les résultats chez l'enfant porteur d'adénome sont identiques à ceux du test à l'adrénaline. Ces deux tests, en effet, étudient deux processus bien différents, ils explorent les réserves glycémiques du foie dans un premier temps (phase ascendante de la courbe), jouent ensuite le rôle d'un test de charge glucidique d'origine endogène et donnent des résultats comparables à ceux fournis par la charge glucidique endogène, d'où l'intérêt de poursuivre leur réalisation jusqu'à la 5e ou 6e heure pour découvrir une poche hypoglycémique tardive spécifique de l'hyperinsulinisme.

Dans les observations des enfants porteurs d'adénome on peut relever 12 tests au glucagon. L'étude de ceux-ci sur le plan de la réponse glycémique montre seulement deux tests explorés plus de trois heures avec apparition d'une poche hypoglycémique. La plupart ne dépassent pas deux heures d'étude avec aussi à ce moment-là apparition d'une tendance hypoglycémique. Quatre courbes sont normales et notre test est ininterprétable pour raisons techniques. Ainsi réalisé et étudié, le test au glucagon ne nous permet pas de conclure vis-à-vis de l'adénome, mais permet d'éliminer une hypoglycémie hépatique, en sachant toutefois que l'existence antérieure d'un état hypoglycémique chronique a pu épuiser des réserves glycogéniques normales.

3. Les épreuves d'hypoglycémie provoquées

Elles sont au nombre de deux :

— hypoglycémie insulinique,

— hypoglycémie au Tolbutamide.

a) *Hypoglycémie insulinique :*

Elle est considérée comme une épreuve clé pour orienter la recherche étiologique d'une hypoglycémie. Ce test, devant le danger qu'il présente, doit être fait avec prudence.

C'est en 1928 que Sendrail [150] mit au point sa technique. Dans un premier temps, on injecte par voie intraveineuse, après une période de jeûne de 12 heures, 1/20 d'unité d'insuline par kg de poids. Si on observe une résistance à ce premier test on pourra par la suite réaliser un autre test à des doses plus fortes de l'ordre de 1/10e d'unité par kg de poids.

La glycémie est déterminée aux temps 0, 2, 4, 6, 20, 40, 60, 90, 110 et 180 minutes.

Chez l'enfant normal, la courbe présente deux phases. Une première phase est marquée par la chute de la glycémie profonde de 40 à 50 % obtenue en 20 minutes, et qui représente la sensibilité à l'hormone pancréatique. La seconde phase se traduit par une remontée de la glycémie et apprécie les mécanismes correcteurs de l'hypoglycémie. Ici encore deux parties dans cette phase ascendante : une partie où la glycémie s'élève rapidement sous la dépendance de la glucosécrétion hépatique, elle-même mise en jeu grâce à l'adrénaline et au glucagon, et enfin une portion où la glycémie s'élève plus lentement vers le taux de départ, traduisant la mise en jeu des glucocorticoïdes. D'où l'intérêt d'associer à ce test le dosage des dérivés urinaires de l'adrénaline et des glucocorticoïdes plasmatiques.

Monaco et Anderson [114] ont sensibilisé la méthode, montrant qu'il existe une chute glycémique dès les six premières minutes dans toutes les formes d'hypoglycémie en dehors de l'adénome du pancréas. Ainsi faut-il mesurer la glycémie à la 2e, 4e et 6e minutes.

Dans l'interprétation des résultats de ces courbes, deux conceptions se sont opposées :

— celle où tout hyperinsulinisme doit s'accompagner d'hypersensibilité à l'insuline (Sendrail) ;

— celle inverse, où au cours des hyperinsulinismes on constate une résistance ou une sensibilité réduite à l'insuline. L'organisme, inondé d'insuline endogène, reste insensible aux unités apportées par l'épreuve : véritables « gouttes d'eau dans l'océan de l'hyperinsulinisme ».

Chez le sujet porteur d'adénome, la résistance est le plus souvent constatée. Il semble que la rareté de l'hypersensibilité soit sous la dépendance de la qualité des réserves glycogéniques du foie qui rétablissent normalement très vite le taux glycémique normal. En effet, seuls certains malades porteurs d'une hypoglycémie ancienne qui aurait épuisé les réserves glycogéniques, peuvent présenter une sensibilité à l'épreuve.

Chez l'enfant porteur d'adénome, cette épreuve montre en théorie une chute très minime de la glycémie, traduisant la résistance insulinique, la diminution de la sensibilité de l'organisme déjà saturé par l'insuline endogène. Parfois, l'enfant peut conserver une sensibilité apparemment normale à l'insuline, en fait, le début de la chute est retardé, et se produit après la 6e minute (Monaco et Anderson [114]).

L'étude des observations nous a permis de colliger 14 tests à l'insuline.

Chez cinq enfants on notait une résistance à l'insuline. Six, par contre, avaient une courbe normale. Deux étaient hypersensibles et une courbe était ininterprétable. Il est à noter que nous n'avons pas observé d'épreuve tenant compte des suggestions de Monaco et Anderson.

Ainsi, la résistance à l'insuline normalement reconnue comme spécifique de l'hyperinsulinisme organique paraît très inconstante, puisqu'elle n'est observée que 5 fois sur 13 enfants (Bernheim [8] : 1 sur 3).

De ce fait, la découverte d'une résistance à l'insuline est très évocatrice d'un hyperinsulinisme organique, mais, par contre, une sensibilité normale ou même augmentée ne permet pas d'en rejeter formellement la possibilité.

b) *Hypoglycémie au Tolbutamide intraveineux :*

Le Tolbutamide ou Dolipol est un sulfamide antidiabétique. Ce sont Fajans et Conn, les premiers, en 1959, qui en font le test par excellence de l'hyperinsulinisme organique. Lestradet l'applique, le premier, chez l'enfant.

Sa technique en est simple, mais nécessite une surveillance importante de l'enfant. Après une recharge glucidique durant les trois jours qui précèdent le test, le Tolbutamide est injecté à la dose unique de 1 g. Les glycémies sont mesurées aux temps : 0, 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 et 180 minutes.

Chez l'enfant normal, la glycémie s'abaisse en moyenne de 40 % en une demi-heure, puis revient progressivement à un taux de départ à la 180e minute. Fait essentiel, la différence entre la glycémie initiale et la glycémie à la 3e heure est toujours inférieure à 20 %.

La propriété hypoglycémiante du Tolbutamide tiendrait à deux effets :

— une action stimulante sur les cellules β des îlots de langerhans;

— une action sur la protéine porteuse d'insuline, dont il libère l'insuline liée pour donner une insuline libre active.

Chez l'enfant porteur d'adénome, la glycémie tombe à des taux plus bas au bout d'une demi-heure, reste inférieure à 36 % au bout de trois heures.

L'étude des observations a permis de retrouver 15 tests au Tolbutamide. Six courbes sont typiques, dont celle de notre observation. Sept enfants présentaient des courbes normales sans majoration de l'hypoglycémie. Enfin, deux courbes sont d'interprétation difficile.

Il semble donc, à l'inverse de ce que l'on observe chez l'adulte, que cette épreuve soit d'un intérêt moindre pour le diagnostic. Ceci d'autant plus que des résultats similaires ont été obtenus au cours d'autres causes d'hypoglycémie, telles que les hypoglycémies fonctionnelles, la sensibilité à la L. leucine, et les hyperplasies langerhansiennes (Cunninghan [31], Drash [39]).

En conclusion, l'étude isolée des variations glycémiques au cours du test au Tolbutamide chez l'enfant porteur d'adénome langerhansien apporte très peu d'éléments dans l'approche du diagnostic. Ce test est heureusement revalorisé par l'étude couplée de l'insuline.

4. Epreuve a la L. leucine

C'est en 1956 que Cochrane, Payne, Simpkiss et Woolf [25] observent que certains enfants souffrant d'hypoglycémie idiopathique familiale sont aggravés par l'alimentation protidique.

Schwartz et Coll. [157] montrent en 1959 que certains sujets atteints d'adénomes β langerhansiens sécrétants sont aggravés par la leucine.

L'enfant reçoit à jeun, *per os,* 0,15 g/kg de L. leucine ou 1,5 g/kg d'hydrolysat de caséine. La glycémie est dosée aux temps 0, 10, 20, 30, 45, 60 minutes après l'ingestion.

Chez l'enfant normal, on n'observe aucune modification de la glycémie.

Chez l'enfant porteur d'adénome, on constate une hypoglycémie nette au moins de 50 % en 20 à 45 minutes, la sécrétion tumorale étant sensible de façon continue à la leucine, mais la réponse est plus ou moins intense.

L'étude des observations nous a permis de retrouver 15 tests à la leucine. Chez 10 enfants, nous avons observé une hypersensibilité à la leucine avec parfois l'obligation d'arrêter l'épreuve devant l'apparition de signes cliniques : ceci a été le cas pour notre observation. Les 5 autres tests font apparaître l'absence de sensibilité à la leucine.

Du point de vue physiopathologique, cet abaissement de la glycémie est dû à une augmentation de la sécrétion d'insuline. Ceci a été démontré au cours de dosages directs de l'insuline dans la veine porte et dans le sang périphérique. Cette sécrétion d'insuline est modeste chez les gens normaux, mais plus importante chez les sujets ayant subi un traitement par sulfamide hypoglycémiant et chez ceux qui sont porteurs d'un adénome. Le mode d'action de la leucine est encore très discuté : soit stimulation directe de la sécrétion d'insuline, soit activation de l'insuline liée.

Le test à la L. leucine n'apparaît donc pas spécifique de l'adénome, puisque sa positivité ne fait que traduire la présence d'un hyperinsulinisme. De plus, on connaît chez le nourrisson des cas d'intolérance à la L. leucine.

B. EXPLORATION DE L'INSULINÉMIE

La mise en évidence directe d'une augmentation du taux plasmatique de l'insuline est à priori le meilleur test de l'hyperinsulinisme.

Nous étudierons successivement :

— les méthodes de dosage,

— les résultats.

1. Méthodes de dosage de l'insuline

Deux grands groupes de méthodes sont utilisés pour doser l'insuline :

— les méthodes biologiques,

— les méthodes radio-immunologiques.

a) *Les méthodes biologiques :*

— Les méthodes *in vivo* : les animaux utilisés sont généralement la souris, le rat ou le lapin.

Bornstein, en 1950, cité par Renolds [131], met au point la première méthode qui consiste à mesurer l'action hypoglycémiante des sérums à étudier chez des animaux diabétiques, hypophysectomisés et surrénalectomisés.

— Les méthodes *in vitro* ont rapidement remplacé les méthodes *in vivo*.

Elles mesurent l'action de l'hormone au niveau du récepteur cellulaire.

Les organes les plus utilisés sont :

1) l'hémi-diaphragme de rat : à ce niveau, on mesure la consommation du glucose en calculant soit la quantité de glucose disparu du milieu d'incubation, soit la quantité de glycogène formé, soit celle du glycogène au 14 C après incubation avec du glucose 14 C;

2) le tissu adipeux épididymaire de rat, où la consommation du glucose est appréciée en étudiant, soit la fixation du glucose, soit le dégagement de CO_2, soit le dégagement de 14 CO_2. Cette dernière méthode, préconisée par Renolds [131], étant très sensible.

b) *Méthode radio-immunologique :*

C'est actuellement la méthode la plus utilisée. Le mérite de cette méthode revient à Yalow et Berson [177] (1960).

Le principe en est le suivant :

A un complexe insuline marquée par l'iode 131 et anticorps anti-insuline, on ajoute le plasma à tester contenant l'insuline humaine. Cette insuline va déplacer une partie de l'insuline marquée, proportionnellement à sa concentration. Il ne reste donc qu'à doser l'insuline marquée déplacée. Pour séparer les deux insulines libre et liée aux anticorps, Yalow et Berson emploient la chromato-électrophorèse en milieu gélifié.

D'autres méthodes ont été utilisées pour faciliter la séparation de l'insuline libre et de l'insuline liée. Nous citerons la plus importante, celle de Hales et Randle [64], qui précipite le complexe antigène-anticorps, par l'addition d'un deuxième anticorps, le sérum antiglobuline.

2. Les résultats

Les résultats des dosages de l'insuline sont variables.

Ils vont varier en fonction de la méthode employée et les résultats obtenus seront d'intérêt différent suivant les modalités du dosage (statique ou dynamique).

a) *Fonction de la méthode employée :*

Les méthodes biologiques actuellement les moins utilisées ont contre elles, outre des techniques délicates, des difficultés d'étalonnage, une sensibilité variable, le fait que comme toute méthode biologique, on ne dose que l'activité insulinique.

Dans l'étude des observations des enfants porteurs d'adénome, nous n'avons retrouvé que deux observations. Bernheim [8] a utilisé une méthode *in vivo* avec le lapin, et n'a pu conclure à un diagnostic d'hyperinsulinisme devant les résultats obtenus. Un des patients de Nathan et Crigler [118] possédait une activité insulinique à 612 μU/ml calculée par la technique du tissu épididymaire. Le taux normal était de 400 μU/ml.

La technique radio-immunologique s'avère actuellement la plus valable des méthodes dans le dosage de l'insuline. Elle dose un corps chimique et non une activité. Certaines critiques peuvent cependant lui être adressées : fixation de l'insuline variable avec la dilution de l'antisérum, appauvrissement possible pendant les manipulations, anticorps anti-insuline liant moins l'insuline humaine que l'insuline animale.

Les valeurs obtenues sont exprimées en micro-unités par ml.

b) *Les modalités de dosage de l'insuline* dans l'exploration des adénomes langerhansiens sont au nombre de deux :

— dosages statiques,

— dosages dynamiques.

Nous ne parlerons ici que des résultats obtenus avec la méthode radio-immunologique.

— *Epreuves statiques.*

Grant [60] donne comme chiffres normaux chez l'enfant à jeun des valeurs comprises entre 0 et 32 μU/ml, avec pour moyenne : 8 μU/ml. Il démontre qu'il existe une augmen-

tation de l'insulinémie à jeun avec l'âge, et que les enfants âgés de 11 à 15 ans ont des taux (7 à 30 μU/ml, moyenne : 16 μU/ml) plus élevés que l'adulte (6 à 20 μU/ml, moyenne : 10 μU/ml).

Chez l'enfant porteur d'adénome langerhansien sécrétant, l'insulinémie à jeun est en général supérieure à la normale.

Nous avons retrouvé onze observations où avaient été réalisées des insulinémies à jeun. Huit d'entre elles révélaient un hyperinsulinisme. Trois ne permettaient pas d'en parler.

Les taux retrouvés dans les huit observations sont variables, mais chaque fois supérieurs aux taux normaux du laboratoire.

Mann [103] présente une série d'insulinémies à jeun : 213, 196, 91, 85, 120, 98 μU/ml; la moyenne normale du laboratoire pour l'âge est de 25 μU/ml. Dave, cité par Mann : 121, 52, 50 μU/ml. Farquhar, cité par Mann : 65 μU/ml. Marks et Klein [107] : 100 μU/ml. Grant [61] : 25 et 37 μU/ml. Floyd [51] : l'enfant S.D.: 55, 79, 75 μU/ml, l'enfant P.P. : 328, 211 μU/ml.

Enfin, pour notre observation, nous trouvons des taux à 170, 185 et 55 μU/ml.

Les trois observations où l'on notait l'absence de taux élevés étaient celles de :

- Drash [39] : 16, 8, 14, 14, 16, 20 μU/ml; les taux normaux étant inférieurs à 20 μU/ml pour ce laboratoire;

- Garces [57] : 30, 14 μU/ml; taux normaux : 7 à 18 μU/ml;

- Salinas [141] : 16, 14, 17,5, 21,4, 12, 18 μU/ml, ceci malgré des taux glycémiques correspondant très bas.

Il semble à la vue de ces résultats, que si la présence de taux d'insulinémie élevés à jeun permette de faire le diagnostic d'hyperinsulinisme, l'absence de tels taux ne permet pas, même après avoir répété les dosages, de l'infirmer. L'augmentation de l'insuline circulante dépend des caprices de la sécrétion tumorale.

Plus importants et plus intéressants seront les dosages insuliniques au cours des épreuves dynamiques.

— *Epreuves dynamiques.*

Test de charge au glucose per os :

Les dosages d'insulinémie sont réalisés aux temps 0, 1, 2 et 3 heures.

Chez l'individu normal, l'insulinémie suit, dans l'ensemble, l'élévation et la chute du glucose dans le temps et quantitativement. L'insulinémie présente un maximun soit à la première demi-heure, soit à la première heure suivant l'ingestion du glucose et décroît ensuite progressivement. En valeur absolue, cette élévation de l'insulinémie est variable, mais existe toujours chez le sujet normal, n'étant qu'exceptionnellement inférieure au triple de la valeur de base (Rosselin [134]).

Chez l'enfant porteur d'adénome, au cours de l'épreuve de charge glucidique, les cellules bêta tumorales répondent de façon très variable :

- ou la libération d'insuline est nulle,
- ou il y a une sécrétion monstrueuse,
- ou encore, cette sécrétion reste dans des limites normales.

Les résultats peuvent varier chez le même malade au cours d'épreuves de même type.

Le dosage couplé de l'insulinémie au cours du test au glucose a été réalisé dans deux observations. Celle de Drash [39], au cours de deux épreuves de charge *per os* en pré-opératoire. Si les courbes glycémiques sont typiques d'un hyperinsulinisme organique, l'élévation insulinique n'est pas importante et peut être considérée comme normale. En effet, on passe une première fois d'un taux à jeun de 16 μU/ml à 53 μU/ml et la seconde fois de 8 μU/ml à 58 μU/ml en 30' et 60'. Nous avons réalisé de tels dosages au cours de notre observation, et si le pic insulinique est élevé (220 μU/ml), le taux de base à jeun l'est aussi (170 μU/ml). Ce qui nous donne des résultats identiques, l'augmentation n'est que de 50 μU/ml.

Epreuve de charge en glucose intraveineux :

Les dosages sont effectués aux temps 0, 10, 15, 30 et 45 minutes.

Les résultats obtenus sont comparables à ceux de l'épreuve *per os*.

Seul, un des enfants rapporté par Floyd [51] a subi ce test. Fait intéressant ici, le temps 0 représente six minutes après le dernier dosage d'insuline d'un test au Tolbutamide. Le dosage de départ est donc de 107 μU/ml et atteint 150 μU/ml dix minutes après, soit une élévation de 43 μU/ml.

Test au glucagon :

Les dosages sont réalisés aux temps 0, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 minutes.

Samols, Marri et Marks [142] ont démontré que l'augmentation insulinique provoquée par le glucagon survenait avant toute modification du taux du glucose. On observe donc dans la minute qui suit l'injection une augmentation de l'insuline, avec un pic à la 10e minute, puis une diminution progressive.

Le test au glucagon a été recommandé par Marks et Marrack [108] comme pouvant apporter une aide précieuse dans le diagnostic de l'hyperinsulinisme. Chez le patient porteur d'adénome sécrétant, l'injection de glucagon induit une insulino-sécrétion puissante dès le début, sans hypoglycémie. Certains auteurs, dont Samols [143], ont par ailleurs rapporté des taux élevés d'insulinémie aux 90e et 120e minutes du test parallèlement à la poche hypoglycémique.

Une seule observation mentionne l'utilisation de ce test.

Celle de Grant [61], qui montre une élévation exagérée de l'insulinémie de 18 μU/ml au départ à 160 μU/ml 15 minutes après. Cet état avait disparu après extirpation de l'adénome.

En conclusion : le test au glucagon avec dosage de l'insulinémie semble être un moyen plus physiologique d'explorer l'insulino-sécrétion que le test au tolbutamide. Les deux courbes devant être comparées. L'étude de ces résultats a permis à Laurent [83] d'apprécier le risque de danger de la réanimation des hypoglycémies de cause inconnue par le glucagon.

Test au Tolbutamide :

Les dosages de l'insulinémie sont effectués aux temps : 0, 2, 5, 10, 60, 90, 120, 180 minutes.

L'étude isolée de la réponse glycémique après Tolbutamide, devant le caractère peu spécifique des réponses obtenues, avait fait quelque peu délaisser ce test dans le diagnostic des hyperinsulinismes organiques.

Actuellement, les dosages couplés de l'insulinémie en font le meilleur test pour le diagnostic de l'hyperinsulinisme organique.

Chez l'enfant normal, l'injection de Tolbutamide est suivie rapidement d'un pic insulinique, atteint au plus tard dans les 15 minutes qui suivent l'injection.

Chez l'enfant porteur d'adénome, l'élévation de l'insulinémie est très précoce, souvent dans les 2 ou 5 minutes qui suivent le test, très importante en valeur, et très brève, pouvant passer inaperçue si les dosages sont trop espacés dans le temps.

L'étude des observations nous a permis de retrouver 10 tests au Tolbutamide effectués avec dosage de l'insulinémie. Cinq tests montrent une augmentation de l'insulinémie significative d'un hyperinsulinisme organique.

Dave rapporte un test où les taux atteignent au bout de 20 minutes 327 µU/ml. Deux observations de Floyd [51] présentent trois tests eux aussi significatifs : on passe de 55 µU/ml à 170 µU/ml et de 79 µU/ml à 160 µU/ml en 5 minutes chez un enfant. Le deuxième enfant présente une élévation de 328 µU/ml à 603 µU/ml au bout de 15 minutes. Enfin, notre observation montre combien cette élévation de l'insulinémie peut être précoce, importante et brève, puisque le taux de 500 µU/ml est obtenu au bout de 2 minutes, avec un retour aux taux de base à 5 minutes.

Les cinq autres tests ne montrent qu'une élévation minime, ce sont les trois tests de Drash [39] où on passe de 14 µU/ml à 44 µU/ml, 14 µU/ml à 47 µU/ml, 16 µU/ml à 36 µU/ml au bout de 5 minutes, ou encore nulle, ce sont les cas de Mann [103] et de Garces [57] où au bout de 15 minutes ne sont pas notées d'élévations de l'insulinémie.

On peut donc penser à la vue de ces cinq derniers tests que dans le cas de Drash [39], le pic insulinique s'est réalisé avant la 5e minute, ce qui a été notre cas, et que les premiers dosages au bout de 15 minutes de Drash [39] et de Mann [103] sont trop tardifs.

Les séries de Samols [142] et de Floyd [51] concernant ce test, montrent des épreuves significatives dans 80 %. Ces 80 % sont peut-être encore au-dessous de la vérité, car dans le cas de Floyd, les premiers dosages de l'insulinémie après Tolbutamide ne sont effectués au plus tôt qu'à 5 minutes.

En conclusion : le test Tolbutamide possède une valeur certaine dans l'établissement du diagnostic de l'hyperinsulinisme organique à condition que lui soient associés les dosages de l'insulinémie et que ceux-ci soient faits précocément avant 5 minutes.

Epreuve à la L. leucine :

Chez les sujets normaux, la L. leucine est responsable d'une sécrétion modérée ou parfois nulle d'insuline.

Chez le sujet porteur d'adénome, ou ayant subi un traitement par des sulfamides hypoglycémiants, donc un sujet présentant un état d'hyperinsulinisme, la L. leucine va déclencher une sécrétion d'insuline très importante. Nous avons trouvé cinq épreuves à la L. leucine avec dosage de l'insulinémie.

Quatre tests montrent une augmentation importante de l'insuline, maximale 30 mn, 60 mn après le début de l'épreuve. Elle est de 265 μU/ml pour Marks et Klein [107], 128 μU/ml pour Grant [61] et 300 μU/ml et 120 μU/ml pour Floyd [51]. Dans l'observation de Drash [39], l'insulinémie ne varie pas.

A l'étude de ces résultats, nous rappellerons le manque de spécificité de ce test. En effet, de tels taux insuliniques sont retrouvés au cours des hypoglycémies fonctionnelles, ou encore au cours de l'intolérance à la L. leucine chez le nourrisson.

Nous terminerons ce chapitre concernant l'étude de l'insulinémie en rapportant les dosages de l'insuline au niveau du tissu tumoral.

Ce dosage a été réalisé dans les observations de Floyd [51] où on note des taux à 1,55 U/g, 0,48 U/g et 0,1 U/g. Ce même auteur, dans sa série, fait remarquer que les sujets porteurs de concentrations élevées ont eu les plus grosses réponses insuliniques au test au Tolbutamide. Pour ces deux premiers enfants, l'élévation insulinique était

tour à tour de 115 et 275 μU/ml. Dans le cas de Drash [39], la tumeur contenait 32 U/g de tissu, alors que le tissu avoisinant contenait 1,4 U/g. Dans ce cas, la réponse au Tolbutamide était faible, mais semble-t-il mal explorée.

En conclusion :

De nombreux tests d'inégale valeur sont à notre disposition pour le diagnostic d'hyperinsulinisme. Actuellement, un seul test semble faire l'unanimité: le test au Tolbutamide avec dosage de l'insuline.

Ce test, appliqué dans les meilleures conditions techniques, doit permettre de faire le diagnostic dans plus de 80 % des cas.

Le test au glucagon semble lui aussi intéressant, mais encore peu utilisé, nous manquons de recul pour l'apprécier.

EXAMENS PARACLINIQUES A VISEES TOPOGRAPHIQUES

Grâce aux examens biologiques, nous venons d'affirmer l'hyperinsulinisme. Il nous faut maintenant prouver son organicité, et pour cela rechercher et trouver la tumeur pancréatique qui en est responsable.

La multiplicité des moyens paracliniques à notre disposition témoigne de la difficulté d'explorer le pancréas. Ces moyens sont d'inégales valeurs dans l'approche du diagnostic et l'artériographie sélective est actuellement le chef de file de ces examens paracliniques.

Avant d'étudier l'artériographie, nous envisagerons tour à tour les autres examens pratiqués.

I. RADIOGRAPHIE SIMPLE SANS PRÉPARATION DE LA RÉGION PANCRÉATIQUE

Si la découverte de calcifications pancréatiques sur des clichés pris en procubitus permet de suspecter une pancréatite aiguë ou chronique, elle ne permet pas d'éliminer le cancer du pancréas.

La petite taille et l'absence de calcification des adénomes rend compte du peu de valeur de cet examen dans leur recherche.

II. EXPLORATION RADIOLOGIQUE DU CADRE DUODÉNAL

A la duodénographie simple, responsable de fausses interprétations, on préfère réaliser une duodénographie hypotonique.

Cet examen est limité au dépistage des atteintes céphaliques. De plus, celles-ci devront être de volume important, ou avoir une topographie juxtaduodénale. On conçoit que, devant ces indications précises, l'aide apportée par cet examen dans la recherche de l'adénome soit minime.

Cet examen a été réalisé par Bernheim [8] dans son observation, il n'a pas permis de révéler une tumeur du processus uncinatus. Nous avons nous aussi pratiqué une duodénographie hypotonique chez l'enfant de notre observation, sans plus de succès. Il ne nous a pas été possible de déceler même à postiori une modification du cadre duodénal par la tumeur du processus omental.

III. STRATIGRAPHIE AXIALE TRANSVERSE

Cette méthode avec insufflation gastrique, de réalisation facile, est intéressante dans les formations tumorales, plus particulièrement dans la région corporéo-caudale.

Levrat et Coll. [91] ont pu mettre en évidence deux cas de tumeurs insulino-sécrétantes chez l'adulte.

Bernheim [8], dans son observation, n'a pu mettre en évidence la tumeur par cette méthode.

IV. TOMOGRAPHIES FRONTALES SOUS DOUBLE CONTRASTE GAZEUX

Aux tomographies frontales, on associe le double contraste gazeux du pneumo et rétro-pneumo-péritoine, ce qui permet d'obtenir d'excellentes tomographies, les viscères restant dans leur rapport naturel. La tomographie frontale est réalisée en procubitus, du plan abdominal antérieur au plan dorsal.

Si cette méthode est très intéressante dans la localisation des tumeurs abdominales, il faut savoir que les tumeurs de petit volume telles que la plupart des adénomes vont échapper à cette méthode d'investigation.

V. SPLÉNOPORTOGRAPHIE

Cet examen permet d'explorer principalement les tumeurs corporéo-caudales. Surtout dans le cas de tumeurs malignes dans un but diagnostic, mais aussi pour faire un bilan des lésions et juger du degré d'extension du processus tumoral.

VI. LA SCINTIGRAPHIE PANCRÉATIQUE

a) Principe

On utilise la propriété de la méthionine d'être fixée par le pancréas. Cette méthionine est marquée par la substitution au soufre d'un élément chimiquement voisin, le selenium 75. Cependant, avec le pancréas, le foie fixe lui aussi cet acide aminé marqué, d'où l'existence d'une superposition de l'image hépatique sur celle du pancréas. Pour supprimer cette interférence hépatique on a été conduit à rechercher des artifices techniques dont celui de la soustraction électronique du foie (Blanquet [41]). La soustraction est alors réalisée grâce à l'emploi conjoint à la sélénométhionine 75 d'un second isotope émettant une radiation

d'énergie suffisamment différente de celle du selénium 75 et possédant un tropisme hépatique électif : on utilise pour cela l'or 198.

b) Technique

Une heure après un repas protéinique électif, on injecte au sujet par voie veineuse et dans la même seringue, la dose de sélénométhionine 75 et d'or 198.

La soustraction électronique du foie nous permet d'obtenir seulement l'image pancréatique.

c) Résultats

Dans l'interprétation de ces résultats, deux paramètres sont à retenir :

— l'un dynamique, concernant les délais de stockage du radio-élément au niveau de la glande;

— l'autre statique, définissant l'image pancréatique et ses anomalies.

Les tumeurs pancréatiques vont se traduire par des images de lacunes et d'amputation du scintigramme, alors que le délai de fixation est normal.

Avantages :

- La scintigraphie semble être une méthode de choix puisqu'elle peut être réalisée en ambulatoire avec un grand confort pour le malade.

- Pour Dubarry et Coll. [41], elle apparaît comme étant fidèle, régulière (trois échecs inexpliqués sur 180 examens) et sensible, car elle permet de mettre en évidence des lacunes anatomiques ou fonctionnelles qui n'excèdent pas deux centimètres.

Inconvénients et limites de l'examen :

- Une image pancréatique normale n'exclut pas l'existence de lacunes de petites tailles.

- Il existe de fausses images de lacunes au niveau de l'isthme.

- Les variations morphologiques de l'ombre pancréatique sont fréquentes.

- La queue du pancréas n'est pas toujours individualisable.

- Enfin, il faut savoir que si les quantités ingérées de selenium sont infimes et théoriquement atoxiques en elles-mêmes, elles sont le support d'une radioactivité totale non

négligeable. Certains auteurs, dont Sodée, ont suggéré de ne pas exposer les patients de moins de 40 ans.

d) Dans la littérature

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'observations d'enfants porteurs d'adénome langerhansien où cette méthode avait été utilisée.

Conclusion :

Malgré ses imprécisions, ses limites et parfois ses erreurs, la scintigraphie doit s'inscrire parmi les procédés d'exploration pancréatique. La confrontation de ses résultats avec ceux de l'artériographie est nécessaire.

VII. L'ARTÉRIOGRAPHIE

a) Technique

La technique d'imprégnation la plus utilisée est la voie fémorale uni ou bilatérale, grâce à laquelle est pratiqué un cathétérisme successif (Hernandez [69]) ou simultané (Olsson [120]) du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique.

La première méthode permet de n'utiliser qu'un seul cathéter et nécessite une pression d'injection plus grande, la deuxième permet d'obtenir une meilleure opacification artériolaire et parenchymateuse. Le produit de contraste est un produit hydrosoluble iodé. Cette technique classique a été améliorée par l'apport de clichés localisés (« Spots ») sur certaines régions jugées intéressantes et d'artériographies supersélectives. Des progrès sont donc obtenus pour l'image artériolaire, seul le temps parenchymateux fugace, inconstant et imprécis, est d'étude difficile. De nombreux auteurs ont essayé de remédier à cela par l'utilisation d'agents pharmacodynamiques susceptibles d'augmenter le flux sanguin pancréatique. Lewicki et Coll. [92] tentèrent chez le chien, sans grands succès, à l'aide de nombreux produits, d'obtenir de meilleures images.

Actuellement, l'injection de sécrétine ou de pancréozymine permet souvent d'obtenir une véritable « pancréatographie ».

b) Les résultats

1. *Les différents temps :*

La lecture des clichés permet de distinguer trois temps :

— un temps artériel,
— un temps artériolaire,

— un temps capillaire ou parenchymateux.

Les tumeurs insulaires hypoglycémiantes, en général très vascularisées, sont découvertes aux temps artériolaire et capillaire.

2. *Visualisation de la tumeur :*

— Au temps artériel on peut constater :

- une hypertrophie des branches artérielles irriguant la tumeur;
- le refoulement d'un tronc artériel par la tumeur : image d'encorbellement avec au centre le pédicule artériel;
- le développement au contact de la tumeur d'un réseau artériel péri-tumoral en toile d'araignée, images en touffe, en bouquet, uniques ou multiples très suggestives.

— Au temps artériolaire, l'ombre de la tumeur apparaît sous forme d'une densité plus importante du réseau artériolaire contrastant avec le reste du réseau pancréatique. De plus, on peut encore retrouver la persistance de l'imprégnation des pédicules nourriciers de la tumeur.

— Temps capillaire, parenchymateux : la masse tumorale est opacifiée. Cette opacité est homogène, les contours sont arrondis, réguliers, bien limités, parfois soulignés par un liseré clair.

Il faut noter, comme Olivier et Coll. [119], que cette opacité peut apparaître très rapidement, assez souvent avant le temps parenchymateux. Cette image persiste 15 à 25 secondes alors même que la splénoportographie de retour apparaît. Il est rare que l'on puisse décrire les veines de drainage de la tumeur.

3. *Caractères de la tumeur :*

Est-ce que l'artériographie permet de distinguer les tumeurs malignes des tumeurs bénignes ?

Certainement, lorsqu'elle fait apparaître des métastases hépatiques, ne laissant aucun doute sur la nature de la lésion pancréatique. Ces images sont visibles au temps artériolaire, sous forme d'opacités, plus ou moins volumineuses, régulières, arrondies, disséminées, en « lâcher de ballon ».

En dehors de ce cas, la distinction est quasiment impossible. Les tumeurs malignes langerhansiennes peuvent être bien limitées, plus ou moins encapsulées et ne donneront pas d'images vasculaires comme Hernandez [69] a pu les décrire dans le cancer du pancréas exocrine : coudure des vaisseaux, rétrécissements irréguliers, aspect en flammèches.

4. *Avantages et limites de l'artériographie :*

Avantages :

- l'artériographie, lorsqu'elle est positive, permet de lever le doute et donc de confirmer le diagnostic d'hyperinsulinisme organique;

- elle précise le siège, fait très important pour le chirurgien, auquel elle facilitera l'exploration pancréatique;

- elle peut aussi, dans certains cas, dénombrer les adénomes;

- enfin, si en 1967 Moreaux et Coll. [115] ne pouvaient colliger que 26 tumeurs décelées par artériographie, le nombre de ces observations a depuis augmenté, et augmente tous les jours avec la pratique de plus en plus grande de cet examen.

Limites :

Dans quelle proportion de cas l'artériographie peut-elle fournir des résultats positifs ?

Ces estimations varient avec les auteurs : 50 % pour Laurent [83]. Elle fut démonstrative 3 fois sur 3 chez Mercadier [111], mais on trouve 3 sur 6 pour Moreaux [115], 3 sur 5 pour Zenker [179]. Enfin, Bookstein [12] est le plus pessimiste puisqu'il estime que seulement moins de 20 % de ces tumeurs seront décelées par cet examen.

En fait, la mise en évidence de la lésion dépend de plusieurs facteurs :

- la taille de la tumeur : les tumeurs de très faibles dimensions échappent à l'artériographie. Dans l'ensemble, les cas rapportés chez l'adulte concernaient des tumeurs du volume d'une cerise. Ce facteur va jouer un rôle important chez l'enfant, où les tumeurs sont le plus souvent de petites tailles;

- le siège de la tumeur : la valeur de ce facteur est diversement appréciée suivant les auteurs. Tavernier [158] constate que l'artériographie décèle le plus souvent les tumeurs céphaliques. Par contre, Moreaux [115], sur 24 tumeurs décelées par l'artériographie, en dénombre 13 au niveau de la tête et de l'isthme et 11 au niveau du corps et de la queue;

- la vascularisation de la tumeur : ce facteur semble primordial et tous les auteurs sont d'accord pour apprécier le rôle important de la vascularisation tumorale ou péri-tumorale. Moreaux [115] et Bookstein [12] y insistent beaucoup. Elle est la cause des divers aspects rencontrés. Bookstein, après injection artérielle post-opératoire de tumeurs langerhansiennes, ne retrouve que 20 % des tumeurs qui par leur vascularisation ont des chances d'être décelées par l'artériographie.

c) Dans la littérature

Nous n'avons retrouvé qu'un autre enfant exploré par l'artériographie. Celle-ci a été positive. Il s'agit du cas de Rosch et Bret [133], un garçon de 12 ans chez qui un insulinome de la grosseur d'une cerise a été retrouvé dans la queue du pancréas. Au cours de la phase artérielle, un riche réseau vasculaire était retrouvé, alors que la tumeur en entier devint opaque de façon homogène durant la phase parenchymateuse et contrastait énormément avec le tissu pancréatique avoisinant.

Dans notre observation, l'artériographie bi-sélective de l'artère mésentérique supérieure et du tronc cœliaque a montré une image arrondie, régulière et vascularisée, de 1,5 cm de diamètre, située en regard du bord droit de la première lombaire. Il faut noter que la recherche d'autres images d'adénomes s'est révélée négative, de même que la présence d'image anormale au temps hépatographique.

En conclusion :

L'artériographie sélective du pancréas constitue en matière d'adénome langerhansien sécrétant, un examen d'une valeur indiscutable mais certainement limitée. Il ne nous faut retenir que les cas positifs, sachant que l'absence d'images tumorales au cours de l'artériographie ne permet pas d'éliminer ce diagnostic.

ANATOMIE PATOLOGIQUE

I. CARACTÈRES MACROSCOPIQUES DES ADÉNOMES CHEZ L'ENFANT

Ces caractères macroscopiques ont été essentiellement décrits par des chirurgiens. Malheureusement, ils manquent dans beaucoup d'observations.

A. Volume

A la lumière des observations étudiées, nous pouvons dire que l'adénome langerhansien est une petite tumeur et le cas typique serait représenté par une tumeur sphérique de 1 cm de diamètre, comme on le retrouve dans les observations de Mann [103] en 1969 ou de Neligan en 1963. Lorsque les dimensions ne sont pas indiquées, de nombreuses comparaisons sont faites pour évaluer ce volume, telles que cerise, pois, grosse lentille, noisette, gros ganglions. Nous pouvons donc prendre comme chiffres moyens des tumeurs de 0,5 à 1,5 cm de diamètre. Les cas extrêmes sont représentés pour les plus petits par l'adénome microscopique de Davies, alors que le plus gros est celui de Watkins [171] qui fait 3 cm × 2 cm × 2,5 cm.

B. Poids

Le poids moyen des adénomes est compris entre 1 et 2 grammes. Il est rarement indiqué dans les observations, puisque nous ne le retrouvons qu'à deux reprises. Ainsi, l'adénome observé par Rogers [132] est une grosse tumeur de 7,5 g. La tumeur décrite par Mark et Klein [107] semble beaucoup plus dans la moyenne puisqu'elle pèse 1,8 g.

C. Formes

Ces adénomes langerhansiens sont essentiellement de formes rondes ou ovoïdes, parfois lobulées, mais toujours régulières. Ils sont très souvent encapsulés.

D. Couleur et consistance

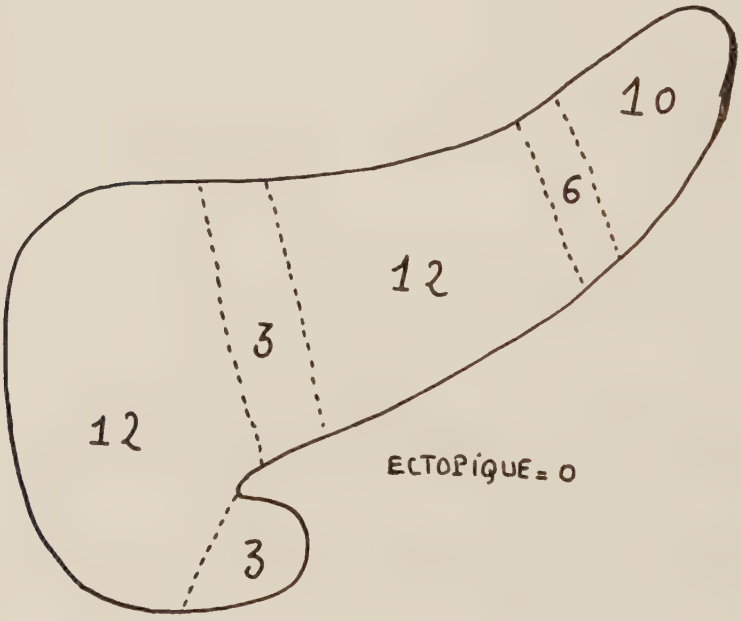
Leur consistance est habituellement la même que celle du parenchyme pancréatique ou légèrement plus dure. Ils s'en différencient par la couleur rouge sombre, brune ou rouille décrite dans les observations. Certaines tumeurs plus grandes peuvent être violet sombre ou pourpre et sont souvent de consistance plus molle, du fait de la nécrose. Rarement il revêt l'aspect voisin d'un gros ganglion lymphatique, dont il importe au plus haut point de savoir le différencier (Mac Gillivray [100], 1958).

E. Siège et nombre

Le problème du siège des tumeurs est un problème important car de lui vont dépendre les modalités chirurgicales ultérieures. Pendant longtemps on avait remarqué une plus grande fréquence des adénomes en position corporéale ou caudale. S'accordait d'ailleurs à cela la richesse particulière de cette zone en îlots de langerhans. Actuellement, il semble que grâce à l'apport des nouveaux moyens d'investigations radiographiques telle que l'angiographie sélective et à l'exploration systématique et bien codifiée de toute la glande pancréatique, les chiffres se soient inversés. A cet effet, la majorité des publications s'accordent à montrer que la localisation céphalique est la plus fréquente, mais cependant inférieure à la somme des localisations corporéales et caudales.

Déjà Boley [11], en 1960, retrouvait dans sa série 7 adénomes céphaliques, 3 au niveau du corps, 2 au niveau de la queue et 3 à la jonction du corps et de la queue.

Dans la revue des 50 cas, on ne retrouve que 38 observations où le siège est précisé. On dénombre alors au total, pour ces 38 cas, 46 adénomes qui se répartissent comme le montre la figure :



Nous en trouvons 12 en position céphalique, 3 dans le processus uncinatus, 3 au niveau de l'isthme, 12 au niveau du corps, 6 à la jonction du corps et de la queue et 10 caudaux.

Il n'a pas été trouvé d'adénome sur tissu pancréatique ectopique. Au niveau de la glande, la disposition des adénomes est très variable. Soit d'accès facile, affleurant à la surface de la glande ou encore réunie à elle par un court pédicule comme dans l'observation de Watkins [171], soit être profondément enchâssée dans le pancréas, ou située sur la face postérieure, posant alors de difficiles problèmes d'abord et d'exérèse de ces tumeurs.

Dans cette revue de 50 observations, un adénome simple était présent dans 40 cas, alors que dans chaque observation décrite par Dave et Savage (1962), Franck [53] (1935) et Howard, Moss et Rhoads [71] (1950), deux adénomes étaient présents.

Par contre, chez chacun des enfants décrits par Drash et Schultz [39] (1967), Géraud et Coll. [59] (1966) et Wolf, Hare et Riggs [176] (1933), trois adénomes étaient retrouvés. Le cas d'Engelhard, décrit dans la série de Boley [11], possédait trois adénomes, il a été écarté car il semble plutôt s'agir d'une hyperplasie.

II. CARACTÈRES MICROSCOPIQUES DES ADÉNOMES LANGERHANSIENS CHEZ L'ENFANT

A. Critères de malignité

Sur le plan clinique, en l'absence de métastases, la distinction entre nésidioblastome bénin et malin est impossible. Les examens artériographiques et biologiques ne sont dans la plupart des cas d'aucun secours.

Sur le plan histologique, qu'il s'agisse de tumeurs de l'enfant ou de l'adulte, la majorité des auteurs admet que seule la présence de métastases est un critère formel de malignité. Par contre, les atypies nucléaires, les mitoses, les fentes vasculaires, la nécrose hémorragique et les images d'invasion capsulaire, sont des éléments beaucoup plus critiquables. Toutefois, la présence d'éléments néoplasiques

à l'intérieur des vaisseaux a une valeur plus péjorative, mais de telles images peuvent également se voir dans certaines tumeurs bénignes (Frantz [54], Sieraki [154]). La fréquence des tumeurs malignes chez l'enfant est difficile à apprécier, vu la rareté des cas publiés. Quoiqu'il en soit, sur les 50 cas de tumeurs hypoglycémiantes recensés, nous n'avons retrouvé que deux carcinomes (Hurez [74] et Thomson [161]), soit 4,4 % des nésidioblastomes de l'enfant. Les tumeurs malignes semblent donc de 2 à 4 fois moins fréquentes que chez l'adulte (Howard [71] : 8,1 % ; Porter et Frantz [127] : 8,5 % ; Moss W.H. et Rhoads [117] : 18,9 %).

B. Valeurs des réactions histochimiques

Si ces réactions ont été peu étudiées chez l'enfant (Mann [103], Géraud et Coll. [59], Hartmann [66]), elles ont fait l'objet de nombreux travaux chez l'adulte (Lacy [78], Sendrail [152], Zaguri [179], Patel [123], Floquet [40], Greider [63], Bencosme [7]). Dans de nombreux cas, la négativité de ces réactions a été signalée alors que sur le plan clinique la tumeur était manifestement insulino-sécrétante (Sendrail [152], Mann [103], Greider [63], Bencosme [7]).

Des techniques plus précises, immunologiques en particulier (Lacy [76], Misugi [113]), se sont également révélées négatives, suggérant que la substance sécrétée était différente de l'insuline normale. Ce dernier auteur apportait pour la première fois la notion de substance « Insulin-like ». Dans notre cas, les réactions histochimiques classiques se sont également révélées négatives, alors que l'identification immunologique de l'insuline dans le sang montrait bien qu'il s'agissait d'une insuline normale. Cette discordance paradoxale allait être expliquée par la microscopie électronique.

C. Discussion

des images observées en microscopie électronique

Nous n'avons trouvé qu'une seule étude en microscopie électronique de nésidioblastome de l'enfant (Hartmann [66]) et les images observées par cet auteur ne semblent pas être différentes de celles observées chez l'adulte. Les premières études en microscopie électronique (Lacy [76], Bencosme [6], Zaguri [179]) montrent que les cellules tumorales

ont souvent le même aspect que les cellules β du pancréas normal. Elles sont reconnaissables à leurs noyaux volumineux et nucléolés, à leur réticulum endo et ergastoplasmique très bien développé, et surtout à leurs grains de sécrétion limités par une membrane bien dessinée et dont le centre est occupé par un matériel cristallin qui serait typique des granulations β. Mais parfois ces granules voisinent avec des granules ronds semblables à ceux des cellules α. En fait, de très nombreuses observations soulignent la variabilité de ces grains de sécrétion, qu'il s'agisse de leur abondance ou de leur forme. Tantôt les cellules contiennent une majorité de granules ronds très denses à membrane nette, tantôt ils sont plus pâles à contours flous, parfois enfin on peut voir dans une même cellule granules denses bien limités, granules pâles à bord flou et granules de structure cristalline, étroitement mêlés.

Bencosme [7] a été ainsi amené à envisager deux types de granules β, les uns immatures qui sont les granules ronds, les autres matures ou granules β typiques. De nombreuses études expérimentales (Wellman, Volk [168]) ont montré qu'il n'existait aucune corrélation entre l'aspect des granulations et leur teneur en insuline. Certains pensent qu'il existerait un « turn over » dans la formation des granules (Greider [63]). En pathologie tumorale, ce « turn over » est accéléré. Les produits élaborés par les cellules tumorales, échappant à tout contrôle hormonal, sont immédiatement libérés.

Dans notre observation, nous n'avons trouvé sur l'ensemble des prélèvements examinés que quelques cellules pourvues de granules de type immature. La rareté des grains de sécrétion pouvait déjà expliquer la négativité des réactions histochimiques. Par contre, ces images semblaient incompatibles avec le caractère très sécrétant de la tumeur. L'étude des variations de l'insulinémie avant et au cours de l'intervention paraît devoir expliquer cette discordance. En effet, avant l'intervention, l'insulinémie était de 50 μU/ml alors qu'à l'abord de l'adénome elle s'élevait très rapidement pour atteindre 150 μU/ml. Il semble donc logique de rapporter la rareté des grains de sécrétion et donc la négativité des réactions histochimiques à une dégranulation brutale, contemporaine de l'abord de l'adénome.

A côté des cellules β typiques se place une autre variété cellulaire, les cellules sombres, leur signification est encore aujourd'hui mal précisée. Dans notre cas, nous avons individualisé en microscopie électronique trois types de cellules. La majorité des auteurs ne signale que deux variétés cellulaires : les cellules claires, les cellules sombres. Toutefois, nous avons retrouvé dans une étude de Bencosme [7] une tumeur insulaire hypoglycémiante où l'auteur décrit trois types de cellules. Les cellules de type III signalées par cet auteur semblent correspondre à la troisième variété cellulaire de notre cas, que nous avons décrites.

La signification de ces cellules est également mystérieuse, il pourrait s'agir de cellules β en voie de dégénérescence ou au contraire de cellules β immatures.

Reste enfin le problème de la signification des filaments observés dans la quasi-totalité des cellules tumorales de notre cas. Ces filaments ont été signalés par de nombreux auteurs (Lacy [76], Greider [63], Bencosme [7], Patel [123]) dans le cas de tumeurs humaines et par Welmann et Coll. [168], Lacy [79] et Volk [169] chez l'animal. Ce matériel fibrillaire a également été trouvé entre le capillaire et la cellule (Hartmann [66], Lacy [76]). Il se peut que ce matériel fibrillaire de nature protéique soit de l'insuline (Lacy [76], Volk [169]). Une telle forme d'insuline a été produite *in vitro* par Waucht [172].

DIAGNOSTIC DES ADENOMES LANGERHANSIENS

I. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif des adénomes langerhansiens repose sur des bases cliniques et paracliniques.

Cliniquement, il est difficile de pouvoir affirmer l'origine organique d'une hypoglycémie de l'enfant.

Whipple [174], en 1944, faisant une revue sur des cas d'hyperinsulinisme, propose trois critères hautement suggestifs d'hyperinsulinisme chez l'adulte :

— Apparition de crises hypoglycémiques tôt le matin à jeun, répétées dans le temps, et évoluant vers l'aggravation.

— Présence de taux glycémiques inférieurs à 0,50 g/l.

— Disparition des signes cliniques par l'injection ou la prise alimentaire de substances sucrées.

Chez l'adulte, cette triade est très souvent retrouvée et hautement spécifique.

Boley [11] la signale à 13 reprises chez 17 enfants. Pour notre part, elle est retrouvée dans toutes les autres observations. Malgré sa fréquence chez l'enfant, il semble que la triade de Whipple [174] ne permette pas de distinguer cliniquement l'insulinome des autres causes d'hypoglycémie. En effet, elle est rencontrée avec une fréquence presque analogue dans les cas d'hypoglycémies fonctionnelles idiopathiques ou au cours des hyperplasies pancréatiques.

Le critère de l'âge, proposé par Boley [11] en 1960, ne peut plus être retenu devant notre nouvelle statistique.

La clinique peut-elle permettre d'effectuer le diagnostic ?

Nous ne le pensons pas. Le polymorphisme clinique, son manque de spécificité, sont là pour nous le montrer. Cependant, la constatation, au cours de l'évolution clinique, de la répétition ou de l'aggravation de cette symptomatologie, la découverte d'une résistance progressive au traitement médical, sont autant d'éléments associés à tout un contexte clinique, qui peuvent faire évoquer le diagnostic.

Soupçonnant cliniquement l'adénome, comment le démontrer de manière formelle ?

L'étude des tests biologiques et des examens paracliniques nous permet de proposer la conduite suivante, rapportée par Laurent [83] :

Trois étapes sont nécessaires :

1. *Prouver l'hypoglycémie de jeûne :*

Pour cela, une épreuve fondamentale : l'enregistrement continu de la glycémie pendant 10 heures.

A défaut : l'étude répétée des glycémies de jeûne, le régime de Conn, le jeûne de 24 heures (en connaissant ses dangers).

2. *Prouver l'hyperinsulinisme organique :*

Ici aussi une épreuve fondamentale: l'étude des variations de l'insulinémie après injection intraveineuse de 1 gramme de Tolbutamide.

De moindre intérêt : épreuve à la L. leucine, l'étude des variations de l'insulinémie après injection intraveineuse de 1 mg de glucagon.

3. *Localiser la tumeur :*

Fondamentale aussi est dans ce cas l'artériographie bi-sélective du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure.

De moindre intérêt : le transit gastroduodénal, la stratigraphie axiale transverse, le rétro-pneumopéritoine, cartographie au sélénium.

Malheureusement, l'étude des observations nous montre combien la pratique est loin de la théorie. La difficulté de réalisation de ces épreuves dynamiques, le jeune âge des enfants, la gravité de la maladie et la nécessité d'une thérapeutique rapidement efficace expliquent que certaines observations apparaissent incomplètes, le diagnostic n'étant seulement affirmé que par l'exploration chirurgicale. Parfois, celle-ci ne retrouve rien et l'histologie permet en dernier lieu de poser ce diagnostic par l'étude de la pièce opératoire de pancréatectomie.

Enfin, dans quelques cas, l'adénome n'est pas retrouvé à l'intervention. Seule, une nouvelle opération, imposée par l'aggravation des signes cliniques, peut alors découvrir l'adénome qui a augmenté de volume.

II. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le polymorphisme clinique des adénomes étant grand et certains tests peu spécifiques, le diagnostic est souvent un diagnostic d'élimination.

En premier lieu, il convient de rattacher la symptomatologie observée à l'hypoglycémie. Ce ne sont que des erreurs par défaut, qui retardent l'exploration chirurgicale et le traitement, avec le risque de lésions cérébrales irréversibles.

Nous avons étudié le temps compris entre le début des crises et la date de l'intervention. Pour ces 50 cas, les délais sont les suivants :

Dans 17 cas, le diagnostic est fait dans un délai ne dépassant pas 6 mois.

Dans 5 cas il est égal à 1 an,
» 8 cas » 1 an et demi,
» 6 cas » 2 ans,
» 1 cas » 2 ans et demi,
» 2 cas » 3 ans,
» 1 cas » 4 ans,
» 1 cas » 5 ans.

Dans 9 observations, ce délai n'était pas précisé. Les 17 cas comprennent les 8 adénomes néonataux. Un an et demi a donc été nécessaire en moyenne pour établir le diagnostic. Ces retards sont dus à des essais de thérapeutique médicale, mais aussi à des erreurs de diagnostic.

Le problème est donc de savoir rapporter ces signes cliniques à l'hypoglycémie, d'où d'éliminer des affections telles que l'épilepsie qui constitue dans les observations l'erreur de diagnostic la plus fréquente.

Il faudra aussi écarter le diagnostic de tétanie, de troubles psychiques, de tumeur du cerveau, de cardiopathie, de diabète, de migraines, etc.

Ayant rattaché la symptomatologie clinique à l'hypoglycémie, nous éliminerons les autres causes d'hypoglycémie.

Nous envisagerons tour à tour :
— les autres hypoglycémies organiques,
— les hypoglycémies fonctionnelles.

A. Les autres hypoglycémies organiques

Nous distinguerons trois grands groupes :
— d'origine hépatique,

— d'origine mésenchymateuse,
— les hyperplasies des îlots de langerhans.

1. *Elles peuvent être secondaires à un trouble hépatique*

Ainsi, à côté des hépatites sévères, il conviendra d'écarter des affections telles que :

— les glycogénoses hépatiques,
— la galactosémie,
— l'intolérance héréditaire au fructose.

a) *Les glycogénoses hépatiques :*

Il s'agit d'affections héréditaires transmises par gène autosomique récessif. Elles sont dues à un trouble métabolique responsable d'une anomalie de la glycogénolyse hépatique. Cela aboutit à la surcharge en glycogène normal ou anormal d'un ou plusieurs tissus.

Du point de vue clinique, les accidents hypoglycémiques sont variables, les convulsions y sont fréquentes.

Un gros foie, un nanisme, un faciès rubicond, l'émaciation des membres et du thorax contrastant avec l'abdomen distendu, sont les signes les plus typiques.

Du point de vue physiopathologique, différents types ont été individualisés selon le déficit enzymatique observé : glucose 6, phosphatase, amylo 7 - 6 glucosidase, enzyme branchant, phosphorylase.

L'absence de glucose 6 phosphatase est l'éventualité la plus fréquente et se caractérise du point de vue biologique par une hypoglycémie nette à 0,40 g/l, une acidose métabolique due à l'excès en acide lactique, une hyperazotémie, une hyperlipidémie avec cétonurie. Dans cette forme clinique, les épreuves à l'adrénaline et au glucagon montrent l'absence de réponse de la glycogénolyse hépatique.

Enfin, l'épreuve au galactose de Schwartz [157] permet d'en faire le diagnostic, puisque en l'absence de glucose 6 phosphatase, l'injection de galactose ne produit pas d'élévation de la glycémie, mais une augmentation de la lactacidémie.

En fait, le diagnostic de certitude des glycogénoses hépatiques ne peut être fait qu'après dosages enzymatiques sur les biopsies hépatiques.

b) *La galactosémie :*

Elle est un exemple remarquable de maladie héréditaire du métabolisme accessible à la thérapeutique. C'est une affection transmise par gène autosomique récessif.

Dans la forme typique les accidents hypoglycémiques y sont peu importants. Les troubles digestifs et l'ictère dominent le tableau dès le début de l'alimentation lactée. Il s'agit alors d'anorexie, de vomissements, de diarrhée. L'ictère se développe de façon progressive.

Dans les formes plus graves, l'état général s'altère rapidement, la torpeur s'accentue et peut aller jusqu'au coma, avec risque de mort. Dans d'autres cas, l'évolution se prolonge et on assiste à un arrêt de la croissance pondérale et staturale.

A l'examen, on constate une hépatomégalie, un retard psycho-moteur, des opacités cristallines et une cataracte bilatérale.

Du point de vue physiopathologique, cette affection est due à un déficit en galactose - 1 - phosphate - uridyl - transférase.

Sur le plan biologique, on retrouve au niveau des urines une albuminurie nette, une hyperamino-acidurie et une galactosurie. Dans le sang, si le pouvoir réducteur total est élevé, le taux du glucose est abaissé, tandis que celui du galactose est augmenté et peut dépasser 1 g/l.

L'évolution d'un tel tableau est grave spontanément. La suppression précoce du lait permet d'obtenir une disparition de la plupart des troubles.

c) *L'intolérance héréditaire au fructose :*

Il s'agit d'une affection héréditaire transmise par un gène récessif autosomique. Elle frappe sans prédominance particulière les garçons et les filles et sa fréquence paraît au moins égale à celle de la galactosémie.

Cliniquement, les premières manifestations surviennent très tôt, en règle avant un an, souvent avant six mois, et même durant la première semaine.

Les troubles digestifs sont au premier plan: il s'agit d'une perte de l'appétit, de nausées, et surtout de vomissements. A ces troubles s'ajoutent fréquemment des accès d'hypoglycémie qui sont très impressionnants et qui surviennent après les repas riches en légumes, fruits ou sucres. Ils se

traduisent par des sueurs profuses, une torpeur, parfois des convulsions.

L'examen clinique retrouve un retard staturo-pondéral et une hépatomégalie.

Du point de vue physiopathologique, il s'agit d'un déficit en 1 - phospho-fructo-aldolase. Il y a donc blocage de la glycogénolyse.

Sur le plan biologique, on retrouve dans les urines une fructosurie, une protéinurie et une hyperamonoacidurie. A l'épreuve de charge en fructose, la fructosémie s'élève de façon prolongée alors que l'on assiste à une chute glycémique profonde et durable.

2. *Hypoglycémies organiques d'origine mésenchymateuse*

Si la notion d'hypoglycémie d'origine extra-pancréatique est connue depuis près de 40 ans, la pathogénie de cette affection reste aujourd'hui encore très mystérieuse.

Cette affection est exceptionnelle chez l'enfant. Papaioannou [121], en 1966, faisant la revue de la littérature, retrouvait 145 malades, 73 hommes, 57 femmes, et 15 observations où le sexe n'était pas mentionné. Sur ces 145 malades, il ne retrouvait que trois enfants âgés de moins de 16 ans et un de 17 ans : il s'agit de l'enfant rapporté par Loutfi [98] qui est âgé de 5 ans et porteur d'une tumeur de Wilms. Broster [17] décrit un enfant de 14 ans porteur d'un carcinome surrénalien. L'enfant de l'observation de Papaioannou [122] est âgé de 14 ans et demi et possède un rhabdomyosarcome embryonnaire rétro-péritonéal. Enfin, Howard [72] rapporte l'observation d'un enfant de 17 ans avec un hémangiopéricytome rétro-péritonéal.

Drash et Kenny [39], à propos du traitement des hypoglycémies de l'enfant par le diazoxide, citent le cas d'un garçon de 11 ans chez qui une grosse masse abdominale était retrouvée. Elle s'avéra être un neuroblastome présentant déjà de nombreuses métastases.

Du point de vue clinique, la traduction de l'hypoglycémie est peu spécifique. On peut retrouver des accidents paroxystiques de nature neuropsychique qui réagissent très bien et très vite au sérum glucosé hypertonique.

La répétition de ces accidents coïncide souvent avec l'atténuation de leur caractère paroxystique, pour aboutir à des tableaux neurologiques ou psychiatriques permanents.

Ces manifestations hypoglycémiques sont révélatrices de la tumeur le plus souvent, laquelle est généralement de volume important (l'étude des 145 observations chez l'adulte montre des tumeurs dont le poids varie entre 400 g pour la plus petite et 9 kg pour la plus grosse) et permet la palpation si elles sont abdominales.

Sur le plan biologique, en dehors de l'hypoglycémie voisine ou inférieure à 0,40 g/l, on doit retenir schématiquement :

— un test d'hyperglycémie *per os* dont la courbe est normale ou de type para-diabétique;

— un test au tolbutamide peu perturbé, avec une chute glycémique modérée;

— un taux normal ou parfois abaissé de l'insuline plasmatique;

— une épreuve à la L. leucine normale;

— enfin, l'absence d'élévation du taux plasmatique de l'hormone somathotrope et du glucagon.

Du point de vue pathogénique, beaucoup de mécanismes ont été discutés.

En dehors de certaines observations où une compression des nerfs splanchniques par la tumeur a été invoquée, on a été amené à penser à :

— un stockage ou une consommation excessive de glucose par la tumeur;

— la production tumorale d'une substance inhibant les hormones hyperglycémiantes;

— et surtout à la production d'une substance insulin-like.

Le traitement de ces hypoglycémies est avant tout chirurgical.

Certaines thérapeutiques médicales (Diazoxide) ont été utilisées dans l'attente ou dans l'impossibilité de l'intervention.

L'ablation chirurgicale de la tumeur est la méthode la plus satisfaisante et l'avenir de ces malades soumis à la chirurgie radicale a vu des survies importantes.

3. *Hyperplasie des îlots de langerhans*

Les hypoglycémies organiques dues aux hyperplasies des îlots de langerhans sont très difficiles à différencier de façon clinique et biologique des hypoglycémies par adénome langerhansien.

En effet, chez les enfants pour lesquels les investigations biologiques ont permis de suspecter l'existence d'un hyperinsulinisme endogène, l'exploration chirurgicale ne permet pas toujours de retrouver une tumeur langerhansienne. Dans certains de ces cas, l'étude histologique du pancréas peut montrer alors la présence d'une hypertrophie et d'une augmentation numérique des îlots de langerhans. C'est un diagnostic histologique difficile à porter, d'autant plus que l'association adénome et hyperplasie des îlots de langerhans est très fréquente.

Chez ces malades, devant l'absence d'adénome à l'intervention, des pancréatectomies de réduction de 50 à 90 % de la glande ont été réalisées : ceci avec des résultats très médiocres. Ainsi, Van Beek [166] rapporte 10 pancréatectomies de réduction, dont deux seulement ont été suivies d'une amélioration.

Ce nombre important d'échecs amène à penser que l'hyperplasie des îlots de langerhans observée histologiquement est rarement primitive, et peut être secondaire à l'action de substances stimulant la sécrétion d'insuline. C'est par un mécanisme comparable que semble agir la L. leucine chez les sujets sensibles: trois enfants sur quatre (Jeune) au cours des hypoglycémies sensibles à la L. leucine sont porteurs d'une hyperplasie des îlots langerhansiens.

B. Les hypoglycémies fonctionnelles

Nous les distinguerons en deux groupes :

— les hypoglycémies fonctionnelles de causes connues,

— les hypoglycémies fonctionnelles idiopathiques.

1. *Les hypoglycémies fonctionnelles de causes connues*

a) *Hypoglycémie spontanée par sensibilité anormale à la L. leucine.*

Elle a été décrite par Cochrane [25] en 1956. On compte qu'elle représente environ 1/3 des cas d'hypoglycémies fonctionnelles du nourrisson.

Cliniquement, le début des accidents hypoglycémiques est souvent très précoce, dès l'introduction du lait de vache au régime du nourrisson. Toutes les formes des crises hypoglycémiques peuvent s'observer. Il est fréquent que la crise soit déclenchée par l'absorption d'un repas riche en leucine (lait de vache, œufs, poissons, viande), mais le fait n'est pas constant.

L'évolution est généralement favorable : les crises diminuent de gravité, puis de fréquence à mesure que l'enfant grandit. Leur répétition comporte le risque d'altérations cérébrales et de retard psychomoteur.

Nous voyons là l'intérêt de faire un diagnostic précoce biologiquement grâce à la constatation d'une chute profonde glycémique après les repas, l'administration de L. leucine, ou de Tolbutamide, et par la présence d'un hyperinsulinisme confirmé par le dosage de l'insulinémie au cours de cette même épreuve à la L. leucine.

Du point de vue physiopathologique, la L. leucine entraîne un hyperinsulinisme par un mécanisme inconnu, peut-être par action directe sur les cellules bêta des îlots de langerhans.

b) *Hypoglycémies fonctionnelles de causes endocriniennes.*

Les insuffisances surrénales :

Cliniquement, les hypoglycémies y sont paroxystiques, de diagnostic étiologique facile lorsqu'elles font partie de tableaux cliniques, plus difficile si elles sont isolées.

Les étiologies en sont variées :

- insuffisance surrénale aiguë par méningococcémie ou syndrome de Waterhouse-Friderichsen;
- insuffisance surrénale lente, exceptionnelle chez l'enfant.

L'origine cortico-surrénalienne de ces accidents hypoglycémiques sera suspectée devant les examens biologiques suivants :

- des glycémies à jeun normales,
- des épreuves d'hyperglycémie provoquées sans anomalies,
- une sensibilité excessive à l'insuline, rendant ce test très dangereux et nécessitant des doses faibles, 1/20 U/kg.

On constate alors une chute glycémique rapide et profonde. L'arrêt de la chute est net, et le début de la remontée correct, alors qu'ultérieurement la deuxième partie

de la remontée est très lente, avec un retour de la glycémie à son taux normal très tardif souvent, après 190 minutes.

- par ailleurs, le dosage des gluco-corticoïdes plasmatiques dans le sang montre l'absence de leur augmentation à la 60e minute, même lorsque ce taux est déjà très bas au départ;
- le test au tolbutamide est normal;
- les 17 céto et 17 hydroxy urinaires sont abaissés.

L'insuffisance hypophysaire :

C'est une des causes d'hypoglycémie connue depuis longtemps. Cliniquement, les accidents d'hypoglycémie sont rarement spontanés, souvent provoqués soit par des explorations, soit par un traitement mal conduit et associés à un nanisme.

Biologiquement :

- la glycémie à jeun est normale,
- on retrouve une sensibilité accrue à l'insuline,
- les divers tests d'insuffisance hypophysaire permettent de préciser l'importance et l'intensité de cette insuffisance.

Du point de vue radiologique, on constate un retard de l'ossification et des modifications de la selle turcique. Celles-ci orientent alors le diagnostic vers l'existence soit d'une atrophie, soit d'un adénome hypophysaire, soit d'un crâniopharyngiome.

L'insuffisance thyroïdienne :

L'hypoglycémie du myxœdème est souvent latente. Ici aussi, une sensibilité anormale à l'insuline y est retrouvée.

c) *Hypoglycémie fonctionnelle post-prandiale de Hartmann et Jaudon ou post-stimulative de Conn.*

Fréquente chez l'adulte, elle est rare chez l'enfant.

Cliniquement, les accès hypoglycémiques d'intensité variable surviennent le plus souvent 3 à 4 heures après un repas riche en glucides.

Biologiquement, on constate une glycémie à jeun normale. La sensibilité à l'insuline est dans les limites normales. L'épreuve à la leucine est négative. Par contre, le test d'hyperglycémie provoquée *per os* montre une poche hypoglycémique secondaire profonde et durable : il s'agit de l'exagération du phénomène de Staub-Traugott.

On attribue ce tableau clinique à un état d'hyperinsulinisme passager dû à l'apport des glucides.

L'évolution est favorable en quelques années. Le traitement comporte la prescription de repas fractionnés, pauvres en sucres et riches en protides.

2. *Les hypoglycémies fonctionnelles idiopathiques*

Elles sont de deux types :

— les hypoglycémies fonctionnelles par déficit des mécanismes endocriniens hyperglycémiants;

— les hypoglycémies fonctionnelles par défaut de stockage glycogénique hépatique.

a) *Les hypoglycémies fonctionnelles par déficit des mécanismes endocriniens hyperglycémiants.*

Ces hypoglycémies sont caractérisées par des crises débutant dès la première enfance et disparaissant spontanément en quelques années.

Décrites pour la première fois par Mac Quarrie [101], elles sont considérées comme un déficit des mécanismes endocriniens hyperglycémiants.

On a invoqué tour à tour :

Un défaut de la sécrétion du glucagon: Mac Quarrie [101] a constaté chez deux enfants explorés chirurgicalement, à la suite de crises graves et récurrentes d'hypoglycémie, une rareté extrême des cellules alpha des îlots de langerhans.

Les dernières techniques biologiques: dosage du glucagon, test de réserve en glucagon, semblent vouloir vérifier cette hypothèse. En effet, par l'utilisation d'une méthode particulièrement sensible de dosage du glucagon, qui ne réagirait pas avec l'antéroglucagon, Unger, rapporté par Lawrence [82], a proposé la perfusion d'arginine comme test des réserves en glucagon. Ainsi, l'impossibilité d'induire une augmentation du taux de glucagon permettrait de fournir la preuve d'un déficit des cellules α. Des premiers résultats chez des malades atteints de pancréatite chronique avec hypoglycémie de jeûne semblent montrer une élévation en glucagon anormale.

Un défaut de la sécrétion de l'hormone de croissance : Il s'agirait d'un déficit isolé, n'entrant pas dans le cadre d'un pan-hypopituitarisme et donc le diagnostic est actuellement possible grâce au dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance.

Si ce déficit hormonal est indiscutablement en cause dans la génèse de l'hypoglycémie des nanismes hypophysaires, nous n'avons pas connaissance d'observation objectivant ce déficit dans les cas d'hypoglycémie fonctionnelle sans nanisme.

Un défaut de sécrétion d'adrénaline ou de cortisol :

— Déficit de la sécrétion adrénalinique : ce sont Broberger et Zetterstron [16] qui ont décrit en 1961 l'existence d'accidents hypoglycémiques par déficience de la réponse médullo-surrénale à tout abaissement de la glycémie.

Cliniquement, les crises se produisent très précocement, dès la première année, sans aucun horaire particulier. L'examen attentif de ces enfants au moment des crises permet de noter l'absence de rougeurs du visage, d'hypersudation et de tachycardie.

Biologiquement, l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline est capitale pour le diagnostic. On note une chute de la glycémie qui est rapide et intense. L'arrêt de cette chute est incertain et tardif, alors que la deuxième partie de la remontée de la glycémie est réalisée correctement.

Enfin, au cours de cette épreuve, le dosage des catécholamines urinaires montre l'absence de réponse de la médullo-surrénale.

— Déficit de la sécrétion gluco-corticoïde : il s'agit en fait d'hypoglycémies par déficit de la commande hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalienne. Le niveau exact du déficit dans les observations reste souvent mal précisé.

On peut évoquer :

— Une origine surrénalienne : on ne retrouve pas d'atteinte primitive de la glande surrénale en dehors de l'insuffisance surrénale organique.

Le taux de base des 17 hydroxystéroïdes ou du cortisol est toujours dans les limites physiologiques. Il ne s'agit donc pas d'un défaut de sécrétion mais plutôt d'un trouble de la commande qui ne peut s'adapter aux variations de la glycémie.

— Une origine hypophysaire : un déficit isolé de la sécrétion d'A.C.T.H. a été souvent évoqué mais rarement démontré.

— Une origine hypothalamique : cette atteinte peut être démontrée par l'absence d'élévation de la sécrétion cortico-surrénalienne au cours du test à l'insuline, alors que le test à la lysine vasopressine est normal. Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer le mécanisme de cette atteinte :

- soit une insensibilité des centres aux variations de la glycémie par la persistance anormale durant la première et la deuxième enfance de l'immaturité physiologique du nouveau-né qui normalement régresse en quelques semaines;

- soit une anomalie vasculaire locale (Lestradet [89]) entraînant une hypervascularisation des centres régulateurs qui seraient saturés par des chiffres de glycémie de l'ordre de 0,50 g/l.

Nous terminerons l'étude des hypoglycémies fonctionnelles par déficit des mécanismes endocriniens hyperglycémiants en rappelant qu'il peut être abusif de vouloir scinder de manière trop stricte les différents systèmes endocriniens hyperglycémiants.

Il suffit pour cela de rappeler l'observation de Hung et Migeon [73], concernant un enfant présentant une hypoglycémie avec déficit combiné de la sécrétion adrénalinique et des gluco-corticoïdes. Le déficit gluco-corticoïde serait responsable du défaut de l'activité de la phényl-étanolamine N-méthyl transférase, enzyme permettant la transformation de la nor-adrénaline en adrénaline.

b) *Les hypoglycémies fonctionnelles par déficit des réserves glycogéniques du foie : hypoglycémies avec cétose.*

Du point de vue métabolique, elles ont été individualisées par Colle et Ulstrom [27], puis par Sauls et Ulstrom [146]. Cornblath et Schartz [30] pensent qu'il s'agit peut-être de la cause la plus commune des états hypoglycémiques de l'enfance.

On retrouve cette affection surtout chez le garçon entre 2 et 5 ans. Souvent s'y associe une notion de prématurité ou de retard staturo-pondéral.

La gravité des accidents hypoglycémiques est variable. Ils surviennent à jeun, le matin. On retrouve de façon constante une acétonurie.

Ces états hypoglycémiques correspondent bien à un déficit des réserves glycogéniques du foie. La cétose n'est que le témoin d'un processus normal, la libération par le tissu adipeux des acides gras libres nécessaires pour maintenir l'équilibre énergétique.

Les dosages du glycogène hépatique effectués par Sauls [146] et Royer [140], en fin de régime cétogène, ont décelé une nette diminution ou même une disparition du glycogène en fin d'épreuve. De plus, en fin de régime cétogène, l'injection de glucagon permet d'obtenir une flèche d'hyperglycémie peu nette.

Enfin, une dernière preuve est apportée par l'effet d'un traitement par les corticoïdes, produits qui activent la néoglycogénèse. Quelques jours de traitement par l'hydrocortisone suffisent pour normaliser l'épreuve du régime cétogène.

Dans l'hypoglycémie avec cétose, ces réserves sont insuffisantes, probablement parce qu'il y a insuffisance de la néoglycogénèse. Ce déficit relatif de la néoglycogénèse ne s'extériorisera que dans des circonstances très particulières, un jeûne prolongé ou une alimentation hypocalorique, pauvre en glucide comme c'est le cas au cours du régime cétogène. Il est impossible de préciser s'il s'agit d'une insuffisance permanente ou d'une inhibition transitoire de la néoglycogénèse. Et il existe certainement des degrés de gravité divers dans l'expression de ce trouble :

— La forme minime est représentée par l'hypoglycémie peu importante, constatée au cours des vomissements appelés acétonémiques.

— Un deuxième degré de gravité peut être représenté par des accidents hypoglycémiques qui peuvent demeurer isolés et ne plus se reproduire toute la vie ou être fréquents. Ils peuvent être aussi de gravité variable, risquant d'entraîner des désordres nerveux. Ils correspondent toujours à un déficit momentané des réserves glucidiques.

— Enfin, le dernier stade est peut-être celui des formes familiales d'hypoglycémie avec cétose signalées par Mann, Choffat et Genton et individualisées par Royer et Gabilan [140]. L'acido-cétose est ici particulièrement importante et la maladie parfois mortelle.

Pour terminer ce chapitre de diagnostic différentiel, nous envisagerons rapidement les problèmes posés par l'hypoglycémie de la période néo-natale.

Chez le nouveau-né, et surtout le prématuré, un certain degré d'hypoglycémie est physiologique. Cette hypoglycémie est en général très bien tolérée.

A la naissance, la glycémie de l'enfant est sensiblement comparable à celle de la mère, mais son taux va s'abaisser rapidement pour atteindre son chiffre minimum de 0,30 à 0,40 g/l entre 3 et 8 heures, puis il remonte lentement en 48 heures.

L'hypoglycémie devient pathologique lorsqu'elle s'abaisse davantage ou se prolonge.

Quatre formes étiologiques sont admises :

1. L'hypoglycémie physiologique aggravée du nouveau-né et surtout du prématuré.

Nous en avons déjà parlé, au cours de l'étude des hypoglycémies fonctionnelles par déficit des mécanismes endocriniens hyperglycémiants.

Il s'agit vraisemblablement d'une immaturité de la réponse du système hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénal, à laquelle peuvent s'ajouter : une sécrétion inefficace de la médullo-surrénale du nouveau-né sur la glycogénolyse, une insuffisance des réserves glycogéniques hépatiques, le retard d'apport glucidique, et enfin le développement très important chez le nouveau-né des îlots de langerhans.

2. L'hypoglycémie des enfants de mère diabétique : elle est rare, mais une hypoglycémie importante peut être constatée dans les deux conditions suivantes :

— chez le nouveau-né de mère dont le diabète a été mal réglé, surtout en fin de grossesse;

— chez l'enfant de mère ayant subi un traitement sulfamidique hypoglycémiant pendant la grossesse.

L'autopsie de ces nouveau-nés décédés ainsi, permet de retrouver une hyperplasie des îlots de langerhans.

3. L'hypoglycémie néo-natale par hémorragie surrénale bilatérale.

L'hypoglycémie est souvent confondue dans le tableau clinique d'un état de choc grave avec des troubles vasomoteurs des membres assez caractéristiques.

4. L'hypoglycémie néo-natale au cours des lésions intracrâniennes.

TRAITEMENT DES ADÉNOMES LANGERHANSIENS

Le traitement des adénomes langerhansiens sécrétants est avant tout un traitement chirurgical.

Il faut opérer tôt si l'on veut être à l'abri de risques graves sur le plan neurologique.

De nouvelles thérapeutiques médicales ont été découvertes ces dernières années. Nous n'avons pas encore assez de recul chez l'enfant pour juger de leur efficacité. Il semble qu'actuellement on puisse les utiliser soit dans le but de reporter l'intervention, soit lorsqu'il est impossible de la réaliser.

I. MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES

A. Chirurgicale

Au terme des investigations biologiques et para-cliniques, le diagnostic d'hyperinsulinisme organique a été posé.

L'intervention chirurgicale s'impose. Elle peut être facilitée par la découverte, grâce aux moyens para-cliniques, de l'adénome. Dans tous les cas, l'acte chirurgical comprendra deux temps :

— une exploration chirurgicale,

— un acte opératoire.

1. *L'exploration chirurgicale*

La recherche de l'adénome résume cette étape décisive. L'adénome tranche sur le reste du parenchyme par sa teinte plus foncée ou rougeâtre, par son aspect nodulaire et sa consistance plus dure.

Mais la vue et la palpation, moyens uniques d'exploration, peuvent être insuffisants si l'adénome est petit et enchassé à l'intérieur de la glande, ou s'il siège dans une partie d'accès difficile (position isthmique, petit pancréas).

De plus, cet examen peut être encore gêné par l'adiposité fréquente de ces malades.

Enfin, la découverte d'un adénome doit faire penser à leur multiplicité et toujours examiner complètement le pancréas.

Au total, si le diagnostic opératoire de l'adénome est généralement facile, il est des cas où celui-ci peut être délicat, où de multiples réinterventions seront nécessaires. Certains auteurs (Gennes, Mercadier et Coll. [35]) ont qualifié cette identification d' « aventureuse ».

Plusieurs impératifs techniques à cette exploration :
— une recharge sucrée est indispensable, de même que la thérapeutique anti-enzyme et corticoïde;
— la voie d'abord doit être large.

Aird, le premier, a bien codifié la technique d'exploration :

Après effondrement du ligament gastro-colique, pour faciliter l'inspection, la palpation et la mobilisation de l'isthme, du corps et de la queue du pancréas, on explore la face antérieure à la recherche d'une grosse tumeur, de nodosités évidentes, d'une sensation anormale au toucher, d'une différence de coloration localisée. Cette exploration se fait, selon les cas, de l'isthme à la périphérie, ou de la queue vers la tête. Puis, il est possible, après incision du méso au bord inférieur du pancréas, de décoller partiellement la glande et de l'encercler au doigt. Il est plus difficile d'examiner la périphérie beaucoup mieux fixée :

La queue s'insinue souvent dans le hile splénique parmi les branches vasculaires, la tête est profonde et sa face postérieure ainsi que le processus uncinatus ne peuvent être explorés que par décollement duodéno-pancréatique. Accessoirement, on peut être amené à mobiliser l'angle gauche. A ce stade, si la recherche n'aboutit pas, une exploration soigneuse doit être entreprise : ligament gastro-colique, gastro-hépatique, gastro-splénique et des régions péri-pancréatiques et péri-duodénales.

Certains hésitent à pratiquer de manière systématique une telle méthode délabrante et d'une certaine gravité chez ces sujets pour la plupart obèses.

2. *L'acte opératoire*

Il comprend divers procédés :

a) L'énucléation simple : lorsqu'elle est possible, elle est rapide, puisqu'il s'agit d'une tumeur bénigne entourée d'un plan de clivage,
- l'énucléo-résection localisée.

b) Les pancréatectomies partielles ou totales :

— Partielles, elles peuvent être :
- pancréatectomie gauche ou corporéo-caudale: la technique est simple à condition d'y associer une splénectomie;
- pancréatectomie droite ou duodéno-pancréatectomie céphalique.

C'est une intervention grave.

— Totale ou subtotale :

La gravité ici de cet acte opératoire est très grande, elle fait tomber le malade dans les dangers d'un diabète instable, difficile à équilibrer.

B. Médical

Nous ne ferons que citer l'alloxane, le glucagon zinc retard, l'A.C.T.H. et la corticothérapie, pour nous attarder sur la diététique, le diazoxide et la streptozotocine.

a) *La diététique*

Deux types de régimes ont été proposés, en fonction de la réponse obtenue au test d'hyperglycémie *per os* :

- si la courbe est de type para-diabétique pour les premières heures, un régime pauvre en glucide et surtout en glucides rapides est souhaitable. Le régime sera alors hyperprotidique, légèrement hyperlipidique. Enfin, il est recommandé le fractionnement des repas;

- si la courbe d'hyperglycémie est plate, il faut conseiller un régime riche en glucide. On fractionne le repas et on utilise des « glucides retards ».

b) *Le diazoxide*

Le diazoxide est un composé sulfamidé dont le groupement sulfamide est inclu dans le cycle. C'est une substance hypotensive, qui ne possède pas d'action diurétique, mais dont les essais cliniques initiaux ont révélé l'action hyperglycémiante.

Le mécanisme de cette action hyperglycémiante reste imprécis. Pour la plupart des auteurs, il existe deux actions principales :

— l'une pancréatique par inhibition de la libération d'insuline. En effet, l'insulinémie baisse habituellement au cours de l'administration intraveineuse de diazoxide ou pendant un traitement prolongé par le diazoxide oral. Mais cette baisse est souvent incomplète et passagère. La glycémie s'élève et peut revenir à la normale alors que l'insulinémie reste encore franchement pathologique. Certaines observations montrent l'absence d'action d'emblée sur l'insulinémie, alors que la glycémie revient à des taux normaux;

— un deuxième mécanisme extra-pancréatique a alors été évoqué : le diazoxide semble agir soit par libération d'adrénaline par la médullo-surrénale, soit par potentialisation de l'action périphérique des catécholamines réalisant un véritable synergisme. Cette action paraît essentielle pour certains (Tabacanick et Gulbenkian) et pourrait même intervenir dans l'inhibition de la sécrétion pancréatique.

La posologie couramment utilisée chez l'enfant est de 10 à 15 mg/kg/jour.

c) *La streptozotocine*

Il s'agit d'un antibiotique extrait de streptomycès acromogènes qui paraît inhiber la biosynthèse de l'insuline à faible dose et provoquer une nécrose élective des cellules β de langerhans à forte dose.

Murray-Lyon et Coll. ont obtenu une normalisation de la glycémie et une régression complète des métastases dans un cas de carcinome insulino-sécrétant chez l'adulte.

Blackard et Coll. [9] rapportent un cas identique avec normalisation de la glycémie et régression des métastases hépatiques. Ils ont noté cependant aucun abaissement des taux de l'insuline plasmatique totale. L'étude de l'insuline plasmatique leur a permis d'affirmer qu'il y avait après traitement par la streptozotocine, diminution de la fraction « big insuline » (matériel pro-insulin-like). Ils en ont conclu que l'amélioration produite par la streptozotocine pourrait être due à l'inhibition de la biosynthèse par la tumeur de polypeptides insulin-like possédant une activité biologique plus grande que l'activité immunologique.

La posologie chez l'adulte est de 1 à 4 g toutes les trois semaines environ.

II. INDICATIONS

A. Traitement chirurgical

Au terme de l'exploration chirurgicale, deux éventualités sont possibles :

— le ou les adénomes sont découverts,

— le pancréas apparaît macroscopiquement normal.

1. *Le ou les adénomes sont découverts*

— L'adénome est découvert dans le segment corporéo-caudal.

- L'énucléation est un mode d'exérèse simple et le plus souhaitable devant une tumeur unique, superficielle, encapsulée et clivable.

En fait, les complications locales y sont fréquentes, de nombreux auteurs lui préfèrent :

- La pancréatectomie gauche. Celle-ci semble la solution de choix, elle comporte moins de risque de fistule pancréatique, étant une exérèse réglée.

Géraud est partisan de la pancréatectomie partielle dans les cas de la région corporéo-caudale, où la multiplicité des adénomes et les récidives sont relativement plus fréquentes.

— L'adénome est découvert dans la portion céphalique.

- L'énucléation voit ici sa principale indication dans les adénomes superficiels facilement clivables. Dans le cas des adénomes profonds de la région céphalique, l'énucléation est discutée par certains, les risques de fistules, d'hémorragie et de nécrose pancréatique y sont très grands.

- Devant ces risques, Mercadier [111] propose dans le cas des adénomes profonds difficilement clivables, la duodéno-pancréatectomie. Il s'agit cependant d'une intervention grave, où le risque opératoire est certain. Aussi, comme Patel [123], nous serons pour une solution de sagesse en indiquant l'énucléation, quitte à envisager une exérèse réglée si une récidive de l'hypoglycémie signe une autre localisation.

- Chez l'enfant, dans le cas d'adénome à droite des vaisseaux mésentériques, il est réalisé des pancréatectomies plus ou moins larges : jusqu'à 80 %.

En conclusion, lorsque la tumeur est découverte, les indications opératoires seront fonction du siège de la tumeur, céphalique ou corporéo-caudale, profonde ou superficielle. Ainsi peut-on poser succinctement que :

— tumeur à gauche des vaisseaux mésentériques = pancréatectomie gauche;

— tumeur siégeant sur la tête = simple énucléation ou pancréatectomie subtotale.

2. *Le pancréas apparaît macroscopiquement normal*

Plusieurs solutions ont été proposées :

a) La pancréatectomie totale ou subtotale d'emblée (Priestley [129]).

Se résoudre à une telle éventualité paraît abusif en raison des risques d'une telle chirurgie.

b) Duodéno-pancréatectomie céphalique première : Préconisée par certains auteurs qui mettent en avant la difficulté d'exploration de la tête du pancréas. La tumeur au niveau de la tête a pu passer inaperçue.

Cette indication est très discutée et ne peut être retenue devant la gravité d'une telle intervention.

c) La pancréatectomie gauche « aveuglé ». Cette méthode est très utilisée, pour ses chances d'enlever l'adénome, sa facilité technique, sa faible mortalité, son intérêt en cas d'adénomatose ou d'hyperplasie langerhansienne.

On lui reproche ses trop nombreux échecs : Mengoli et Lequesne [110] notent après 47 pancréatectomies gauches « aveugles », la découverte de l'adénome dans 25 % des cas, soit 1/4 de guérison. Cette technique ne tient pas compte de la fréquence de la localisation céphalique, de la facilité plus grande de méconnaître un adénome dans cette région en raison de sa profondeur et de l'épaisseur du tissu glandulaire, et aussi du risque de l'aggravation de l'hypoglycémie en cas d'adénome restant par la suppression de parenchyme fonctionnel.

On a alors cherché à diminuer ses effets hasardeux par :

— la pancréatographie per-opératoire;

— l'examen histologique extemporané : une diminution du rapport B/A par accroissement de A (hyperplasie compensatrice), signifiant qu'un adénome est resté en place et qu'il faut réintervenir;

— l'étude des variations glycémiques avant et après pancréatectomie : mais l'hyperglycémie qui en résulte n'est ni constante ni immédiate et suppose que l'on ait pu éviter une perfusion glucosée per-opératoire.

Plus intéressante serait l'étude de l'insulinémie en cours d'intervention. Dans notre observation nous avons pu constater une chute nette de l'insulinémie après extirpation de la tumeur.

— Seules des coupes sériées, pour certains auteurs, seraient capables de découvrir l'adénome et en cas d'échec on a préconisé des résections itératives de plus en plus étendues dont la gravité ne saurait nous échapper.

On est donc amené à s'interroger sur l'opportunité d'une telle intervention « aveugle » systématique. Ceci d'autant plus devant la rareté de l'adénome langerhansien de l'enfant.

d) Dans ce but, certains auteurs (Moreaux et Coll. [115]) ont préconisé, si l'hypoglycémie est peu sévère, l'abstention. Abstention avec un traitement médical, on attendra un ou deux ans si cela est possible et l'on pourra réintervenir avec l'espoir de percevoir la tumeur cette fois.

B. Le traitement médical

Les indications du traitement médical sont encore bien limitées.

Le diazoxide comme la streptozotocine doit être indiqué :

— soit de façon temporaire, pour attendre le moment de la réintervention, lorsque le pancréas s'est révélé macroscopiquement normal;

— soit de façon définitive, lorsque toute thérapeutique chirurgicale est impossible. Nous pensons là surtout aux problèmes des insulinomes malins avec métastases. La streptozotocine semble devoir trouver ici sa meilleure indication.

C. Dans notre étude de 50 observations, 40 enfants ont subi une intervention chirurgicale, chez 4 on a découvert l'adénome à l'autopsie et dans 6 observations nous manquons de précisions quant au traitement.

Parmi les 40 enfants qui devaient subir l'intervention chirurgicale, chez 35 enfants le pancréas apparaissait macroscopiquement anormal et un ou plusieurs adénomes étaient retrouvés. On notait alors 25 énucléations et 10 pancréatectomies plus ou moins larges (jusqu'à 80 %).

Il y a donc 5 enfants chez qui le pancréas était normal macroscopiquement et qui subissaient une pancréatectomie gauche « aveugle » systématique. Chez 4 d'entre eux, on retrouvait un adénome à l'étude histologique. Dans la pièce opératoire du cinquième, rien n'était retrouvé (Bernheim [8]) et il fallait une deuxième intervention pour découvrir un adénome du processus uncinatus.

Enfin, seulement 5 enfants étaient traités par le diazoxide, ceci avant l'intervention chirurgicale.

Il s'agit de l'enfant de l'observation de Drash [39] qui a eu du diazoxide pendant 10 jours. Pendant cette période aucune modification de la glycémie ni de l'insulinémie n'était notée. Trois adénomes étaient retrouvés au niveau de l'isthme et enlevés par une pancréatectomie de 40 %. La seconde observation de Drash et Garces [57] montre un cas ayant débuté dans la période néo-natale, qui a eu des doses croissantes de 5 à 15 mg/kg par jour de diazoxide à partir de l'âge de 4 mois, ceci sur une période de trois semaines. On devait noter ici une remontée des taux glycémiques puisque pendant cette période 9 glycémies sur 90 étaient inférieures à 0,30 g/l. Cependant, cet effet n'était pas suffisant pour prévenir les épisodes hypoglycémiques, une laparotomie exploratrice était décidée et retrouvait un adénome de la tête. Garces [57] signale le cas d'un garçon de 5 mois où le traitement par le diazoxide s'était soldé par un échec.

Le cas néo-natal de Salinas [141] recevait pendant une semaine 11 mg/kg par jour de diazoxide, dose qui était ensuite augmentée à 13 mg/kg par jour pendant deux semaines. Malgré le diazoxide, auquel étaient associés de l'A.C.T.H., de la prednisone, du glucagon et des perfusions de fructose, on ne notait aucune amélioration clinique et biologique. L'intervention était décidée et retrouvait un adénome de la tête traité par une pancréatectomie subtotale.

Enfin, Grant [61] rapporte le cas d'un enfant nouveau-né dont les doses croissantes de diazoxide jusqu'à 20 mg/kg par jour n'ont eu aucun effet. Seule la pancréatectomie gauche « aveugle » permettait d'enlever l'adénome et d'obtenir la guérison.

Les résultats du diazoxide chez l'enfant porteur d'adénome langerhansien semblent encore peu intéressants.

Nous n'avons pas retrouvé d'enfants traités par la streptozotocine.

III. LES RÉSULTATS

1. Les suites opératoires immédiates

Elles sont simples en général et la mortalité est faible.

Boley [11] et Bernheim [8] n'ont constaté aucun décès après pancréatectomie partielle.

Les auteurs américains citent des taux de mortalité de 3 à 5 %.

Des troubles cliniques et biologiques peuvent s'observer :

— l'hyperglycémie post-opératoire est d'installation rapide, parfois au cours de l'intervention, comme dans notre cas et celui de Mann [103]. Elle est cependant transitoire, durant 2 ou 3 jours au maximum, nécessitant rarement l'utilisation d'insuline.

Nous avons noté un tel épisode dans 6 observations.

— le diabète : il peut être transitoire après pancréatectomie partielle, ou définitif après pancréatectomie totale : un cas dans la série de Mann [103] ;

— l'insuffisance pancréatique externe après pancréatectomie totale (Bernheim [8]) ;

— la fistule pancréatique.

2. Les suites opératoires lointaines

Les périodes de recul varient dans notre série de quelques mois à dix-sept ans.

Sur 39 observations où l'évolution était précisée, on constatait :

— 24 cas guéris,

— 5 cas présentaient des troubles neuro-psychiques divers,

— 1 cas de diabète et de mal-absorption,

— 4 cas de convulsions,

— 1 cas de retard psychomoteur,

— 4 décès.

Parmi les 4 décès, deux surviennent chez des enfants porteurs d'adénomes multiples (Frank [53], 1935; Wolff [176], 1933) et deux dans la période néo-natale.

Enfin, les deux enfants porteurs de tumeurs malignes étaient indemnes de signes cliniques après six mois d'évolution pour Hurez [74] et six ans pour Thomson et Welch [161]. Cette dernière évolution de six ans pour une tumeur maligne du pancréas nous semble bien longue et nous permet de rappeler ici la difficutlé du diagnostic histologique de telles tumeurs.

CONCLUSION

Nous avons été amené à voir une fille de 14 ans ayant présenté des accidents hypoglycémiques sévères évoquant le diagnostic d'hypoglycémie organique. Ce diagnostic a été confirmé par des explorations para-cliniques, en particulier le test au tolbutamide couplé au dosage de l'insulinémie, et par l'artériographie bisélective. L'intervention a permis l'ablation d'un adénome bénin de la tête du pancréas. L'évolution a été satisfaisante et deux mois plus tard, un bilan clinique et biologique s'est avéré normal.

L'étude des observations de la littérature des enfants porteurs d'adénomes nous a permis de faire le point sur le diagnostic de cette hypoglycémie.

Si le tableau clinique que nous avons dressé ne semble pas très spécifique de cette étiologie, certaines circonstances cliniques doivent y faire penser :

— l'horaire de ces accidents : ils surviennent à jeun, le matin ou loin des repas;

— leur gravité et aggravation au cours de leur répétition;

— l'obésité qui frappe souvent ces enfants.

Du point de vue biologique, nous pensons que le dosage de l'insulinémie et le test au tolbutamide couplé avec l'insulinémie sont des tests spécifiques de l'hyperinsulinisme organique.

L'artériographie, quoique peu employée encore chez l'enfant, doit permettre comme chez l'adulte de faire le diagnostic de la tumeur dans au moins 50 % des cas.

Enfin, nous avons pu constater que malgré la découverte de certaines médications nouvelles hyperglycémiantes, le traitement doit toujours être chirurgical. Enucléation et pancréatectomie possèdent des indications bien précises en fonction du siège de l'adénome et de sa profondeur au sein de la glande.

Cette étude nous a permis d'apprécier la difficulté de diagnostic de cette affection qui, si elle est rare chez l'enfant, doit toujours être envisagée par les risques qu'elle fait courir, alors qu'un traitement chirurgical précoce constitue la seule possibilité de guérison sans séquelles.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

VU : *Le Président*,
R. SOREL.

Toulouse, 29 Octobre 1970

VU : *Le Président*
du Conseil de l'Université
Paul-Sabatier,
L. LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Alajouanine (T.), Nehlil (J.), Contamin (F.), Gathala (H.P.), Cloarec (M.). — Encéphalopathie hypoglycémique par adénome langerhansien probable. Disparition des troubles sous l'effet de la corticothérapie. *Rev. Neurol.*, 1959, *100*, 3.

[2] Antony (G.J.), Underwood (L.E.) and Van Wyk (J.J.). — Studies in hypoglycemia of infancy and chilhood. *Amer. J. Dis. child.*, 1967, *114*, 345.

[3] Assan (R.). — Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse, injection et perfusion de glucose. *Rev. Prat.* (Paris), 1968, *XVIII*, 27 bis.

[4] Barre (Y.), Caulet (T.), Dubarry (L.). — Tumeurs des îlots de langerhans avec hyperinsulinisme. *Arch. anat. path.*, 1962, *10*, 64.

[5] Baum (S.), Roy (R.), Finkelstein (A.K.), Blakemore (W.S.). — Artériographie sélective du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure. *Radiology*, 1965, *84*, 2, 279.

[6] Bencosme (S.A.), Allen (R.A.) and Latta (H.L.). — Electron microscopic study of fonctionning islet all tumors. *J. Appl. physiol.*, 1959, *30*, 2037.

[7] Bencosme (S.A.), Allen (R.A.) and Latta (H.L.). — Functionning pancreatic islet cell tumors studied electron microscopically. *Amer. J. Path.*, 1963, *42*, 1.

[8] Bernheim (M.), François (R.), Sacrez (R.), Mallet-Guy (P.), Feroldi (J.), Germain (D.), Sherrer (M.), M^me^ Ruiton-Ugliengo et Pradon (M.). — Hypoglycémie par adénome pancréatique chez une fillette de 8 ans. Intervention. Guérison. *Pédiatrie*, 1961, *16*, 339.

[9] Blackard (W.G.), Garcia (A.R.) and Brown (C.L. Jr). — Effet of streptozotocin on qualitative aspects of plasma insulin in a patient with a malignant islet cell tumor. *J. Clin. Endocr.*, 1970, *31*, 2, 215.

[10] Bernheim (M.), Larbre (F.), François (R.), Gilly (R.) et Pradon (M.). — Hypoglycémie mortelle par adénome des îlots de langerhans du pancréas chez le nouveau-né. *Pédiatrie*, 1961, *16*, 631.

[11] Boley (S.J.), Lin (J.) and Schiffmann (A.). — Functionning pancreatic adenomas in infants and children. *Surgery*, 1960, *48*, 592.

[12] Bookstein (J.J.) and Oberman (H.A.). — Appraisal of selective angiography in localizing islet-cell tumors of the pancreas. *Radiology*, 1966, *86*, 682.

[13] Boone (J.A.). — A case of hypersinsulinism without demontrable pancreatic changes in an eleven year old child. *New. Eng. J. Med.*, 1934, *21*, 49.

[14] Boudin (G.), Lauras (A.), Labet (R.). — Les encéphalopathies des hypoglycémies spontanées. *Presse Méd.*, 1960, *68*, 270.

[15] Breidhal (H.D.), Priestley (J.T.), Rynearson (E.H.). — Hyperinsulinism : surgical aspects and results. *Annals of Surgery*, 1955, *142*, 4, 698.

[16] Broberger (O.) et Zetterström (R.). — Hypoglycémie avec incapacité d'augmenter la sécrétion d'adrénaline dans l'hypoglycémie. *J. Pédiat.*, 1961, *59*, 2, 215.

[17] Broster (L.R.) and Patterson (J.). — Universual case of adrenal carcinoma. *Brit. Med. J.*, 1948, *1*, 781.

[18] Brown (H.), Hargreaves (H.P.) and Tyler (F.H.). — Islet cell adenoma of the pancreas. *Arch. intern. Med.*, 1952, *89*, 951.

[19] Burkinshaw (J.H.), O'Brien (D.) and Pendower (J.E.H.). — Cushing's syndrome associated with an islet cell tumors of the pancreas in a boy adeg 2 years. *Arch. Dis. Child.*, 1967, *42*, 525.

[20] Chaptal (J.), Passouant (R.), Jean (R.), Cadilhac (J.) et Rilstein (R.). — Electroencéphalographie et troubles du métabolisme des hydrates de carbone. *Mod. Probl. Pädiat.*, 1959, *4*, 569.

[21] Chaptal (J.) et Jean (R.). — Hypoglycémies du nourrisson et de l'enfant. *Encycl. M.C.* « *Pédiatrie* », 1964, *11*, 4059, F 10.

[22] Chaptal (J.), Jean (R.), Guillaumot (R.) et Morel (G.). — Enregistrement semi-continu de la glycémie nycthémérale chez l'enfant normal, l'enfant et l'adolescent diabétiques. *Méd. infant.*, 1964, *9*, 509.

[23] Chaptal (J.), Jean (R.), Guillaumot (R.). — L'hypoglycémie récurrente par sensibilité à la leucine. *Rev. Prat.* (Paris), 1965, *XV*, 14, 1939.

[24] Chaptal (J.), Guillaumot (R.) et Morel (G.). — Contribution à l'étude biologique des hypoglycémies récurrentes par sensibilité à la leucine. Recherche d'une relation quantitative leucine-insuline. *Méd. infant.*, 1964, *9*, 565.

[25] Cochrane (W.A.), Payne (W.W.), Simpkiss (M.J.) and Woolf (L.I.). — Familial hypoglycemia precipitated by amino acido. *J. Clin. Invest.*, 1956, *35*, 411.

[26] Cochrane (W.). — Idiopathic infantile hypoglycemia and leucine sensitivity. *Metabolism*, 1960, *9*, 386.

[27] Colle (E.), Ulstrom (R.A.). — Ketotic hypoglycemia. *J. Pediat.*, 1964, *64*, 632.

[28] Comet. — Scintigraphie pancréatique. *Gaz. Méd. Fr.*, 1969, *27*.

[29] Conn (J.W.) and Seltzer (H.S.). — Spontaneous hypoglycemia. *Am. J. Med.*, 1955, *19*, 460.

[30] Cornblath (M.) and Schwartz (R.). — Disorders of carbohydrate metabolism in infancy. Philadelphie, 1966, 1 vol., W.B. Saundersed.

[31] Cunningham (G.C. Jr). — Tolbutamide tolerance in hypoglycemia children. *Amer. J. Dis. Child.*, 1964, *107*, 417.

[32] Dalous (A.), Rochiccioli (P.), Chisolfi (J.). — Les hypoglycémies fonctionnelles idiopathiques de l'enfant. *Rev. Méd. Toulouse*, 1969, *V*, 479.

[33] Darnaud (C.), Hepp (J.). — Hypoglycémie par adénome langerhansien. *Ann. Pédiat.*, 1962, *38*, 354.

[34] De Gennes (J.L.), Jungers (P.), Saltiel (H.), Mercadier (M.), De Court (J.). — Sur les méthodes diagnostiques des hypoglycémies par adénome langerhansien. A propos d'une observation d'adénome localisé dans un petit pancréas winslow ayant nécessité quatre interventions chirurgicales. *Presse Méd.*, 1963, 1708 et 1735.

[35] De Gennes (J.L.) et Mercadier (M.). — Problèmes médico-chirurgicaux posés par les adénomes langerhansiens. *Actualité endocrinologique,* 4e série, Exp. Sc. Fr., édit., Paris, 1963.

[36] Delarue (J.) et Laumonier (R.). — Anatomie pathologique, t. 2, p. 1273.

[37] Di George (A.M.) and Auerbach (V.H.). — Leucine-induced hypoglycemia. A review and speculations. *Amer. J. Med. Sci.,* 1962, *240,* 792.

[38] Di George (A.M.) and Chlowanich (P.). — The intravenous tolbutamide response test in infants and children. A preliminary report. *Diabetes,* 1962, *11,* suppl. 135.

[39] Drash (A.) and Schultz (R.). — Islet cell adenoma in chilhood : report of a case. *Pediatrics,* 1967, *39,* 59.

[40] Drukker (W.), Tjiook (K.B.) and Van Beusekom (H.L.). — Spontane hypoglycoemic big een kind. *Med. T. Geneesk.,* 1943, *87,* 67.

[41] Dubarry (J.J.), Blanquet (P.), Tavernier (J.), Béraud (Cl.), Beck (Cl.), Lebras (M.), Pigneux (A.) et Quinton (A.). — Intérêt de l'examen couplé dans l'exploration pancréatique. Artériographie et scintigraphie pancréatique. *J. Radiol. Electrol.,* 1969, *50,* 10, 703.

[42] Ducan (G.G.). — Disease of metabolism. Philadelphia, 1959, W.B. Saunders Compang., p. 732, 4e édit.

[43] Ellis (H.). — Malignant nonfunctioning islet cell tumour of the pancreas in a 14 year old girl. *Proc. Roy. Soc. Med.,* 1965, *58,* 432.

[44] Engelhart (J.), Kraayenbrink (K.) and de Villeneuve (V.H.). — Een geval van spontane hypoglycoemic. *Maandschr. Kindergeneesk.,* 1955, *23,* 85.

[45] Fabiani (P.). — Glycémie et corps réducteurs de l'urine. *Rev. Prat.* (Paris), 1968, *XVIII,* 27 bis.

[46] Ferreira. — L'ultrastructure des cellules du pancréas endocrine chez l'embryon et le rat nouveau-né. *J. Ultrastruct. Res.,* 1957, *1,* 14.

[47] Fishguld (H.), Hacaen (H.), Brisac (C.). — L'électro-encéphalographie peut-elle préciser les limites de l'épilepsie ? *Rev. Neurol.*, 1948, *80*, 274.

[48] Flanagan (G.C.), Schwartz (T.B.) and Ryan (W.G.). — Studies on patients with islet cell tumors, including the phenomenon of leucine induced accentuation of hypoglycemia. *J. Clin. Endocr.*, 1961, *21*, 401.

[49] Floquet (J.), Laurent (J.), Florentin (P.), Rauger (G.) et M^me^ Floquet. — Les tumeurs du pancréas endocrine. Considérations morphologiques et histogénétiques. *Presse Méd.*, 1969, *77*, 3, 87.

[50] Floquet (J.). — Contribution à l'étude anatomopathologique des tumeurs du pancréas endocrine (nésidioblastome). *Thèse Méd.*, Nancy, 1967, doct. 8^e^, 320 p.

[51] Floyd (J.C. Jr), Fajans (S.S.), Knopf (R.F.) and Conn (J.W.). — Plasma insulin in organic hyperinsulinism : comparative effects of tolbutamide, leucine and glucose. *J. Clin. Endocr.*, 1964, *24*, 747.

[52] François (R.), Pradon (M.) et Ruitton-Ughengo (A.). — Les hypoglycémies par adénome pancréatique chez l'enfant. *Rev. Méd.* (Paris), 1964, 647.

[53] Frank (H.). — Letale spontanhypoglykämie. *Münch. Med. Wschr.*, 1935, *82*, 1829.

[54] Frantz (W.K., M.D.). — Tumors of the pancreas. Armed forces Institute of pathology, 1959, F 27, 29.

[55] Freychet (P.). — L'hyperglycémie provoquée par voie orale. Variation de la glycémie. *Rev. Prat.* (Paris), 1968, *XVIII*, 27 bis.

[56] Galli (T.), Passini (G.), Carlo (P.G.). — Malattia ipoglicemica infantile da adenoma insulare del pancreas. *Clin. pediat.* (Bologna), 1956, *38*, 290.

[57] Garces (L.Y.), Drash (A.) and Kenny (F.M.). — Islet cell tumour in the neonate. Studies in carbohydrate metabolism and therapeutic response. *Pediatrics*, 1968, *41*, 789.

[58] Gauthier (J.). — Hypoglycémies tumorales pancréatiques. *Thèse Méd.*, Lyon, 1966.

[59] Géraud (J.), Pasquié (M.), Rascol (A.), Bénazet (J.) et Juskiewenski (S.). — Adénomes langerhansiens hypoglycémiants chez un enfant de 12 ans. *Ann. Chir. infant.*, 1966, *7*, 39.

[60] Grant (D.B.). — Fasting serum levels in chilhood. *Arch. Dis. Child.*, 1967, *42*, 375.

[61] Grant (D.B.) and Barbor (P.R.H.). — Islet cell tumour causing hypoglycemia in a newborn infant. *Arch. Dis. Child.*, 1970, *45*, 434.

[62] Greider (M.H.), Elliot (D.W.) and Zullinger (R.M.). — Microscopie électronique des insulinomes. *J. Amer. Ass.*, 1963, *186*, 6, 566.

[63] Greider (M.H.) and Elliot (D.W.). — Electron microscopy of human pancreatic tumor of islet cell origin. *Amer. J. Path.*, 1964, *44*, 663.

[64] Hales (C.N.), Randle (P.J.). — Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. *Biochem. J.*, 1963, *88*, 137.

[65] Harnapp (G.O.). — Hyperinsulinism. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1935, *82*, 1829.

[66] Hartmann (A.T. Jr), Wohltmann (H.J.), Hogowach (J.) and Caldwell (B.M.). — Studies in hypoglycemia. *J. Pediat.*, 1960, *56*, 211.

[67] Hartmann (A.F.), Wohltmann (H.J.) and Holowach (J.). — Recognition and investigation of hypoglycemia. *J. Pediat.*, 1961, *58*, 864.

[68] Hepp (J.) et Klotz (H.F.). — Adénome langerhansien hypoglycémiant. Moyens actuels d'investigations à propos d'un cas. *Sem. Hôp. Paris*, 1966, *42*, 2916, 1808.

[69] Hernandez (C.) et Bismuth (V.). — Les signes artériographiques des affections pancréatiques. *Gaz. Méd. Fr.*, 1969, *27*.

[70] Holmes (J.M.), Sworn (B.R.) and Edwards (J.L.). — Paroxysmal hyperinsulinism due to islet cell tumours of the pancreas. *Brit. J. Surg.*, 1946, *33*, 330.

[71] Howard (J.M.), Moss (N.H.) and Rhoads (J.E.). — Hyperinsulinism and islet cell tumors of pancreas with 398 recorded tumors. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1950, *90*, 417.

[72] Howard (J.W.) and Davis (P.L.). — Retroperitoneal hamangio-pericytoma associated with hypoglycemia and masculinisation. *Delaware. Med. J.,* 1959, *31,* 29.

[73] Hung (W.), Migeon (C.J.). — Hypoglycémie chez un garçon de 2 ans avec insuffisance en A.C.T.H. et insensibilité de la médullo-surrénale à l'hypoglycémie insulinique. *J. Clin. Endocr.,* 1968, *28,* 146.

[74] Hurez (A.), Bedouelle (J.), Debray, Lebras (A.) et Halle (B.). — Carcinome langerhansien avec manifestations hypoglycémiques sévères chez un enfant de 9 ans. Pancréatectomie partielle. *Arch. franç. Pédiat.,* 1961, *18,* 625.

[75] Sirasek (A.) et Gjuric (A.). — Hypoglykaemie pri adenoma langerhansovych. *Ostruvka. Casop. lik. este,* 1940, *41,* 857.

[76] Lacy (P.E.). — Electron microscopy of the beta cell of the pancreas. *Amer. J. Med.,* 1961, *31,* 851.

[77] Lacy (P.E.). — The pancreatic beta cells. *New. Eng. J. Med.,* 1967, *276,* 187.

[78] Lacy (P.E.) and Willianson. — Electron microscopic and fluorescent antibody. Studies of islet cell adenoma. *Anat. Rec.,* 1960, *136,* 227.

[79] Lacy (P.E.). — Electron microscopy of the normal islets of langerhans : Studies in the dog, rabbit, guinea pig and rat. *Diabetes,* 1957, *6,* 498.

[80] Laffitte (J.J.). — Apport de l'angiographie sélective à la radiographie pancréatique. *Thèse Méd.,* Bordeaux, 1968.

[81] Langerhans (P.). — Beitrage zur mikeroskopischen. Anatomie der banchopeicheldrume. Inaugural dissertation. G. Dauge, Berlin, 1869.

[82] Lawrence (A.M.). — Glucagon in medecine : new ideas for an old hormone. *Med. Clin. N. Amer.,* 1970, *54,* 183.

[83] Laurent (J.). — L'hypoglycémie tumorale. Aspects cliniques et biologiques. *Thèse Méd.,* Nancy, 1967, Doct., 402 p.

[84] Lazarus (S.S.) and Volk (B.W.). — Histochimical and electron microscopic studies of an functioning insulinoma. *Lab. Invest.*, 1962, *11*, 1279.

[85] Léger (L.) et Magdelaine (M.). — Exploration de l'équilibre glycémique par le test au tolbutamide intraveineux. *Presse Méd.*, 1962, *70*, 51, 2455.

[86] Léger (L.) et Aillat. — Etude de la formule cellulaire des îlots de langerhans dans la chirurgie des états hypoglycémiques. *Presse Méd.*, 1955, *63*, 1333.

[87] Lestradet (H.), Deschamps et Billaud (L.). — L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez l'enfant de 3 mois à 15 ans. *Arch. franç. Pédiat.*, 1967, *24*, 801.

[88] Lestradet (H.). — La régulation de la glycémie à l'échelon de l'organisme entier. *Méd. infant.*, 1964, *71*, 4, 233.

[89] Lestradet (H.) et Messibus (Ch. de). — Les hypoglycémies. Essais d'interprétation physiopathologique. *Arch. franç. Pédiat.*, 1956, *13*, 1.

[90] Lestradet (H.). — Hypoglycémies. *Encyclo. Méd. Chri. Pédiatrie*, 1961, 10533 H 10.

[91] Levrat (M.), Mallet-Guy (P.), Bret (P.), Grand-Mottet (P.) et Michoutier (I.). — Le diagnostic radiologique des tumeurs endocriniennes du pancréas par la stratigraphie axiale transverse. *Presse Méd.*, 1962, *70*, 679.

[92] Lewicki (A.M.), Kupic (E.A.) et Kohatsu (S.). — Selective visceral canine angiography for pancreatic visualisation. Use of pharmacodynamic agents. *Invest. Radiol.*, 1967, *2*, 119.

[93] Lloyd (J.). — Pluriglandular syndrome with hyperinsulinism. Cardiomegaly as a possible complication of diazoxide therapy. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1968, *61*, 1257.

[94] Loeb (H.), Picard (C.), Conard (V.). Etude de la tolérance glucidique du nouveau-né. *Rev. franç. Etud. Clin. Biol.*, 1967, *12*, 715.

[95] Loeb (H.), Arnould (Y.), Capelle (R.), Champenois (A.) et Dubois (J.). — L'hypoglycémie idiopathique infantile de Mac Quarrie. I : Signification et valeur de l'hypoglycémie insulinique. *Helv. Paediat. Acta*, 1963, *18*, 465.

[96] Loeb (H.), Gragoire (P.E.), Rasio (E.) et Cornil (A.). — L'hypoglycémie infantile idiopathique de Mac Quarrie. II : Physiopathologie de l'accès hypoglycémique. *Helv. Paediat. Acta*, 1964, *19*, 304.

[97] Loeb (H.). — Contribution à l'étude du métabolisme énergétique chez l'enfant. Données physiologiques et applications cliniques. Bruxelles, 1962, Arscia, éd.

[98] Loutfi (A.H.), Mehrez (I.), Shahbender (S.) and Ardine (F.H.). — Hypoglycemia with wilms' tumor. *Arch. Dis. Child.*, 1964, *39*, 197.

[99] Lubetzki (J.) et Duprey (J.). — Enregistrement continu de la glycémie. *Rev. du Prat.* (Paris), 1968, *XVIII*, 27 bis.

[100] Mac Gillivray (P.C.), Galloway (J.P.) and Easton (H.G.). — Islet cell tumour of the pancreas. Report of a case in a child aged 7 yeard. *Brit. J. Surg.*, 1958, *46*, 180.

[101] Mac Quarrie. — Idiopathic spontaneounly occuring hypoglycemia in infants. *Amer. J. Dis. Child.*, 1954, *87*, 399.

[102] Maingay (D.), Ruyter (H.A. de), Touber (J.L.), Croughs (R.J.M.), Schopman (W.) and Lequin (R.M.). — Rapid rise of insulin concentration in the plasma after intravenous administration of sodium tolbutamide. *Lancet*, 1967, *1*, 361.

[103] Mann (J.R.), Rayner (P.H.W.) and Gourevitch (A.). — Insulinoma in childhood. *Arch. Dis. Childh.*, 1969, *44*, 435.

[104] Marble (A.) and Mac Kittrick (L.S.). — Islet cell tumor of the pancreas with hyperinsulinism. *New. Eng. J. Med.*, 1946, *235*, 637.

[105] Margolis (D.R.). — L'épreuve à la tolbutamide dans les hypoglycémies de l'enfant. *Sci. Rev.*, 1963, *65*, 2.

[106] Marks (V.). — Response toglucagon by subjects with hyperinsulinism from islet cell tumor. *Brit. Med. J.*, 1960, *1*, 1539.

[107] Mark (J.F.) and Klein (R.). — Effect of leucine on plasma insulin concentration in a girl with a pancreatic adenoma. *J. Clin. Endocr.*, 1961, *21*, 1498.

[108] Marrack (D.), Rose (F.C.) and Marks (V.). — Glucagon and tolbutamide test in the recognition of insulinomas. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1961, *54*, 749.

[109] Massachussets General Hospital. — Case records. *New. Eng. J. Med.*, 1962, *38*, 266, 1269.

[110] Mengoli (L.) and Le Quesne (L.P.). — Blind pancreatic resection for suspected insulinoma : a review of the problem. *Brit. J. Surg.*, 1967, *54*, 749.

[111] Mercadier (M.), Clot (J.P.), Mellière (D.), Shaffir (M.). — Valeur de l'artériographie sélective dans le diagnostic des tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes. A propos de 3 observations. *Sem. Hôp. Paris*, 1968, *44*, 1875.

[112] Meyer (M. Th.). — Etude des hypoglycémies graves de l'enfant. *Thèse Méd.*, Strasbourg, 1967.

[113] Misugi (K.), Howell (S.L.), Greider (M.H.), Lacy (P.E.) and Sorenson (G.D.). — The pancreatic beta cell. *Arch. Path.*, 1967, *89*, 2, 97.

[114] Monaco (R.N.), Anderson (G.E.) and Kaulbach (M.). — Insulin sensitivity in organic hyperinsulinism : Diagnosis of insulinoma. *Metabolism*, 1959, *8*, 49.

[115] Moreaux (J.), Hernandez (C.), Huguet (C.), Hepp (J.). — Les adénomes langerhansiens hypoglycémiants. A propos de leur diagnostic artériographique et de leur traitement chirurgical. *Presse Méd.*, 1969, *77*, 3, 83.

[116] Moreaux (J.), Bismuth (H.) et Hernandez (C.). — L'artériographie dans les affections chirurgicales du pancréas. In *Circulation lymphatique et artérielle en pathologie digestive abdominale*, 1961, 1 vol. (Masson et Cie, édit.), 210.

[117] Moss (W.H.) and Rhoads (J.E.). — Hyperinsulinism and islet-cell tumors of the pancreas (765 recorded tumors), *in* Howard and Jordan, 321-441.

[118] Nathan (M.T.), Crigler and Hendrew. — Hypoglycemia in 2 infants with pancreatic islet-cell adenoma. Effect of A.C.T.H., Cortisone and Surgical removal. *Amer. J. Dis. Child.*, 1960, *100*, 717.

[119] Olivier (C.), Helenon, Epfel Baum, Toumieux, Favre, Rittori et Baur (O.). — Adénome langerhansien hypoglycémiant : l'image artériographique. *Presse Méd.*, 1966, *74*, 2313.

[120] Olsson (O.). — Angiographic diagnosis of an islet cell tumor of the pancreas. *Acta Chir. Scand.*, 1963, *126*, 346.

[121] Papaioannou (A.N., M.D., F.A.C.S.). — Tumors other than insulinomas associated with hypoglycemia. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1966, *123*, 5, 1093.

[122] Papaioannou (A.N.) and Peak (C.). — Non pancreatic tumors associated with hypoglycemia. *Arch. Surg.*, 1966.

[123] Patel (J.), M^me^ Wajgner (G.) et Cornier (J.M.). — Adénomes langerhansiens hypoglycémiants. Données chirurgicales et anatomopathologiques. *Presse Méd.*, 1965, *73*, 5.

[124] Penders. — *Lancet*, 1959, *1*, 123.

[125] Plessier (J.). — Moyens d'investigations biologiques et radiologiques du pancréas. *Rev. Prat.* (Paris), 1969, *XIX*, 19.

[126] Polonowski (C.) et Colins (J.). — Explorations biologiques en pédiatrie. Un volume. *Expansion scientifique française* (Paris, 1963).

[127] Porter (M.R.) and Frantz (V.K.). — Tumors associated with hypoglycemia pancreatic and extrapancreatic. *Amer. J. Med.*, 1956, *21*, 944.

[128] Potet (F.). — Anatomo-histologie du pancréas et classification anatomo-pathologique sommaire des tumeurs. *Rev. Prat.* (Paris), 1969, *XIX*, 19.

[129] Priestley. — Un cas de pancréatectomie totale pour hyperinsulinisme. *Ann. Surg.*, 1944, *119*, 221.

[130] Rabinovith (J.) and Achs (S.). — Tumors of the islands of langerhans. *Arch. Pocth.*, 1945, *40*, 74.

[131] Renolds (A.E.). — Méthodes permettant de mesurer l'insuline sanguine. *Triangle Sandoz*, 1967, *VII*, 1, 31.

[132] Rogers (F.A.). — Islet cell tumours of the pancreas and hyperinsulinism. *Amer. J. Surg.*, 1960, *99*, 268.

[133] Rosch (J.) and Bret (J.). — Arteriography of the pancreas. *Amer. J. Roentgenol.*, 1965, *94*, 182.

[134] Rosselin (G.). — Les dosages de l'insuline, de l'hormone de croissance et du glucagon plasmatique au cours de la charge en glucose par voie orale en physiologie humaine, dans le diabète, l'obésité, les hypoglycémies et les syndromes hypophysaires. *Rev. Prat.* (Paris), 1968, *XVIII*, 27 bis.

[135] Rosselin (G.). — La régulation de la sécrétion d'insuline. Aspects biochimiques et physiologiques. *Rev. Prat.* (Paris), 1969, *XIX*, 9 bis.

[136] Roucayrol (J.C.), Léger (L.), Boury (G.), Nouel (J.P.) et Ruiz-Caballero. — La scintigraphie pancréatique : son intérêt clinique. *Arch. Mal. Appar. dig.*, 1967, *56*, 5, 409.

[137] Roxburgh (R.C.). — Islet cell adenoma of pancreas in a child aged seven years. *Lancet*, 1954, *1*, 1057.

[138] Royer (P.). — Hypoglycémies spontanées. *In* Traité de Pédiatrie de R. Debré et M. Lelong. Volume III, p. 1477. Flammarion, éd., Paris, 1964.

[139] Royer (P.). — Exploration fonctionnelle des hypoglycémies de l'enfant et du nouveau-né. *Rev. Prat.* (Paris), 1969, *XIX*, 9 bis.

[140] Royer (P.), Gabilan (J.C.). — L'hypoglycémie avec cétose de l'enfant. *Journées parisiennes de Pédiatrie*, Flammarion, éd., Paris, 1967, 191.

[141] Salinas (E.D. Jr), Mangurten (H.H.), Roberts (S.S.), Simon (W.H.) and Cornblath (M.). — Functioning islet cell adenoma in the newborn. Report of a case, with failure of diazoxide. *Pediatrics*, 1968, *41*, 646.

[142] Samols (E.), Marri (G.), Marks (V.). — *Lancet*, 1965, *11*, 415.

[143] Samols (E.), Marri (G.), Marks (V.). — *Diabetes*, 1960, *15*, 855.

[144] Sauerbruch (F.). — Die chirurgische behandlung der durch inseladenome bedingten hypoglyamischen zustände. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1940, *70*, 587.

[145] Sauls (H.S. Jr). — Personal communication to Salinas and al., 1968.

[146] Sauls (H.S. Jr), Ulstrum (R.A.). — Hypoglycemia. Kelly, Brenneman's Pratrie of Pediatrics, Hagerstoun M.D., Prior, ed.

[147] Scholten (H.G.) and Van Der Vegt (J.H.). — Functionerend eiland celadenoom van het pancreas bij een pasgeborene. *Maandschr. Kindergeneesk.*, 1960, *28*, 140.

[148] Scholz (D.A.), Remin (W.H.) and Brietsley (J.T.). — Hyperinsulinism : review of 95 cases of functioning pancreatic islet cell tumors. *Proc. Mayo. Clin.*

[149] Schotland (M.G.), Kaplan (S.L.) and Grumbach (M.M.). — The tolbutamide tolerance test in evaluation of childhood hypoglycemia. *Pediatrics*, 1967, *39*, 838.

[150] Sendrail (M.). — Les hypoglycémies d'origine langerhansienne. *Cah. Coll. Méd.*, 1960, *7*, 463.

[151] Sendrail (M.), Géraud (J.), Basey (A.) et Gleizes (L.). — Sur l'étude cytologique du pancréas endocrine dans l'hyperinsulinisme tumoral et dans l'hyperinsulinémie fonctionnelle. *Bull. Acad. Nat. Méd.* (Paris), 1967, *141*, 11 et 12, 244.

[152] Sendrail (M.), M^me^ Sendrail-Pesquié (M.) et Fabre (J.). — Sur les discordances entre les aspects cytologiques et réactions sécrétoires dans les adénomes langerhansiens. *Rev. Franç. Endocr. Clin.*, 1963, *4*, 289.

[153] Sherman (H.). — Islet cell tumor of pancreas in a newborn infant (Nesidioblastoma). *Amer. J. Dis. Child.*, 1947, *74*, 58.

[154] Sieracki (J., M.D.), Marshall (R.B.), Capt Usaf (M.C.) and Itorn (R.C. Jr, M.D.). — Tumors of the pancreatic cells. *Cancer*, 1960, *13*, 347.

[155] Simek (J.) and Stein (J.). — Insularni adenom (Nesidioma) u gletecho chlapce. *Cas lékces,* 1951, *90,* 1178.

[156] Skillern (P.G.) and Rymarsen (E.H.). — Medical aspects of hypoglycemia. *J. Clin. Endocr.,* 1953, *13,* 587.

[157] Schwartz (T.B.), Flanagan (G.C.), Stuppy (G.W.), Tarum (D.W.). — The hypoglycemia effect of L. leucine in organic hyperinsulinism. *J. Lab. Clin. Med.,* 1959, *54,* 944.

[158] Tavernier (J.), Delorme (G.), Laffitte (J.), Tessier (J.) et Bellet (M.). — Apports de l'angiographie cœliaque et mésentérique à la radiographie pancréatique. *J. Radiol. Electrol.,* 1969, *50,* 12, 867.

[159] Tchobroutsky (G.). — Effets des ingestions de protéines et des injections intraveineuses d'acides aminés sur la glycémie, la sécrétion de l'insuline, de l'hormone de croissance et du glucagon chez l'homme. *Rev. Prat.* (Paris), 1968, *XVIII,* 27 bis.

[160] Thervet (F.), Patri (B.), Cruz (A.), David (H.), Bernard (S.) et Rambert (P.). — Adénome langerhansien et épreuve au diazoxide intraveineux. *Ann. Endocr.* (Paris), 1969, *30,* 4.

[161] Thomson (S.) and Welch (K.J.). — Surgery of the pancreas. In *Pediatric Surgery,* vol. 1, p. 631, 1962. Ed. by C.D. Benson, W.T. Mustard, M.M. Ravitch, W.H. Snyder and K.J. Welch. Year book Medical publishers, Chicago.

[162] Uffer (J.). — *Dtsch. Med. Wschr.,* 1943, *69,* 206.

[163] Uhry (P.) et Cohen (H.). — Les comas hypoglycémiques (hyperinsuliniques). *Revue Prat.* (Paris), 1962, *XII,* 1, 69.

[164] Underwood (L.E.) and Jacobs (N.M.). — Familial endocrine adenomatosis. A family with hyperinsulinism as the predominant manifestation. *Amer. J. Dis. Child.,* 1963, *106,* 218.

[165] Vague (P.), Depieds (R.), Bœuf (G.), Codaccionni (J.L.), Vague (J.). — Notes sur quelques cas de discordance entre la glycémie et l'insulinémie lors du test au tolbutamide. *Diabète,* 1965, *248,* 252.

[166] Van Beek (C.). — Spontane hypoglycémie en hyperinsulinisme bij zuigelingen en kinderen. *Maandschr. Kindergeneesk.*, 1952, *20*, 129.

[167] Van Buchen (F.S.) and Eerland (D.). — Diagnosis au treatment of hyperinsulinism du to adenomato to islet of langerhans. *Arch. Chirurg. Neerland.*, 1957, *3*, 391.

[168] Volk (B.W., M.D.), Wellmann (K.F., M.D.), Lazarus (S.S., M.D.) and Brancato (P., M.D.). — Beta cell morphology and insulin. Immuno assay, in long term subdiabetic rabbits. *Arch. Path.*, 1969, *88*, 413.

[169] Volk (B.W.) and Lazarus (S.S.). — Ultramicroscopic studies of rabbit pancreas during cortisone treatment. *Diabete*, 1963, *12*, 162.

[170] Wangensteen (O.H.). — Surgical diseases of the pancreas with special reference to cysts acute, pancreatic necrosis and hyperinsulinism. *Minn. Med.*, 1937, *20*, 566.

[171] Watkins (D.H.) and Traylor (F.A.). — Islet cell adenoma as a cause of juvenile hyperinsulinism a 4 year old boy. *J. Amer. Med. Ass.*, 1963, *187*, 139.

[172] Waucht (D.F.). — A fibrous modification of insulin. I. the heat precipitate of insulin. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1946, *68*, 247.

[173] Wermer (P.). — Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Amer. J. Med.*, 1954, *16*, 363.

[174] Whipple (A.O.) and Frantz (V.K.). — Adenoma of islet cell with hyperinsulinism, a review. *Ann. Surg.*, 1935, 1010, 1299.

[175] Wilder (R.). — Clinical diabetes and hyperinsulinism. Philadelphia, 1940, W.B. Saunders, C^ie.

[176] Wolf (A.), Hare (C.C.) and Riggs (H.W.). — Neurological manifestations in two patients with spontaneous hypoglycemia. *Bull. Neurol. Invest.*, N.Y., 1933, *3*, 232.

[177] Yalow (R.S.) and Berson (S.A.). — Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* (Lond.), 1959, *184*, 1648.

[178] Yalow (R.S.) and Berson (S.A.). — *J. Clin. Invest.*, 1960, *39*, 1157.

[179] Zaguri (D.) et Coll. — Etudes des îlots de langerhans du pancréas humain au microscope électronique. *Presse Méd.*, 1961, *69*, 887.

[180] Zenker (R.), Bedacht (R.), Zimmerman (H.). — Importance de l'angiographie dans le traitement des tumeurs du pancréas. *Münch. Med. Wschr.*, 1966, *108*, 1691.

[181] Ziegler (W.), Contam (G.R.), Labhart (A.). — Epileptiforme au fälle durch hyperinsulinismus bei. 12 jährigen kmaten. *Schzeiz. Med. Wschr.*, 1959, *89*, 382.

[182] Assan (R.) et Rathery (M.). — Diagnostic des hypoglycémies organiques de l'adulte. *Rev. Prat.* (Paris), 1969, XIX, 9 bis.